Année 1973 N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LARIBOISIERE - SAINT LOUIS

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Olivier CHAILLEY

Né le 14 Juillet 1944 à PARIS (XVI°)

Présentée et soutenue publiquement le 1973

LE SYNDROME : HYPERGLYCEMIE AVEC HYPEROSMOLARITE SANS CETOSE

A PROPOS DE 12 OBSERVATIONS PERSONNELLES

PRESIDENT : MONSIEUR H. LESTRADET, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP
8, rue Dante - PARIS V^e

Année 1973 N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Olivier CHAILLEY

NE LE 14 JUILLET 1944 A PARIS (XVI°)

Présentée et soutenue publiquement le 1973

LE SYNDROME : HYPERGLYCEMIE AVEC HYPEROSMOLARITE SANS CETOSE

A PROPOS DE 12 OBSERVATIONS PERSONNELLES

PRESIDENT : MONSIEUR H. LESTRADET, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP
8, rue Dante-PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

A Brigitte

A mon fils,

A mes soeurs,

A toute ma famille,

A tous mes amis;

A mes camarades d'Internat.

En témoignage de toute mon affection.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur H. LESTRADET

qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur C. LABRAM
Ancien médecin assistant des Hôpitaux de Paris
Médecin chef du service de Médecine A
du Centre Hospitalier de Châlons-sur-Marne

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.
En témoignage de respectueuse gratitude pour l'enseignement qu'il nous a apporté et la bienveillance qu'il nous a toujours manifestée.

A Monsieur le Docteur G. JACQUES
Médecin assistant du service de Médecine A
du Centre Hospitalier de Châlons-sur-Marne

dont la collaboration nous a été précieuse au cours de l'élaboration de cette thèse.
En témoignage d'amitié.

A Monsieur le Docteur A. PARPAIX

Médecin chef du service de rééducation du Centre Hospitalier de Châlons-sur Marne

A Monsieur le Docteur THAN-TRONG-AN

Médecin chef du service de chirurgie de l'Hôpital de Sainte-Menehould

A Monsieur le Docteur JANVIER

Ancien chef de clinique de la Faculté de Médecine de Paris
Médecin chef du service de chirurgie B du Centre Hospitalier de Châlons-sur Marne

A Monsieur le Docteur ROUSSELOT

Ancien chef de clinique à la Faculté de Médecine de Nancy
Médecin chef du service de dermatologie du Centre Hospitalier de Châlons-sur Marne

A Monsieur le Docteur RULLIER

Médecin chef du service de Pédiatrie du Centre Hospitalier de Châlons-sur Marne

A Monsieur le Docteur HENQUINET

Anesthésiste réanimateur du Centre Hospitalier de Châlons-sur-Marne

En témoignage de notre profonde reconnaissance pour l'enseignement qu'ils nous ont donné au cours de notre Internat.

Au personnel du Centre Hospitalier de CHALONS-sur-MARNE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548022_0033

INTRODUCTION

La dénomination de coma hyperosmolaire, le plus couramment utilisée pour désigner les syndrômes comprenant hyperglycémie, hyperosmolarité et absence de cétose, groupe en réalité de nombreux syndrômes dont la diversité, tant sur le plan étiologique que sur les plans cliniques et biologiques est évidente à travers la littérature et nos observations. Cette dénomination ne nous parait pas convenir tout à fait aux observations rapportées, qui pourtant, aussi bien dans les publications de la littérature que dans notre expérience personnelle, entrent parfaitement dans ce cadre. En particulier, le coma véritable est rarement présent. C'est pourquoi, nous préférons au terme de coma hyperosmolaire la dénomination de : syndrôme hyperglycémie avec hyperosmolarité sans cétose, qui semble répondre plus rigoureusement à la définition.

Nous avons jugé intéressant d'ajouter à l'arsenal des observations déjà publiées, celles qui ont été recensées dans un service de médecine générale d'un Centre Hospitalier, accueillant par sa définition même, du "tout venant". Il nous a également paru justifié de ne discriminer en aucune façon les diabétiques des non diabétiques. En effet, nous n'avons trouvé aucune différence fondamentale entre la clinique, la biologie et l'évolution chez les uns par rapport aux autres. Il est par contre évident que le terrain diabétique prédispose plus nettement à la survenue du syndrôme.

HISTORIQUE

C'est en 1939 qu'ALLOT écrit pour la première fois 4 cas d'hyperosmolarité plasmatique par hypernatrémie survenant au cours de l'évolu-

tion d'une maladie neurologique primitive et où aucune affection rénale n'était retrouvée à l'autopsie. Quatre ans plus tard, en I943, LUETSCHER et BLACKMAN rapportent 5 cas d'hypernatrémie majeure apparaissant cette fois au cours d'une maladie rénale aigue liée à l'absorbtion de sulfamides. Puis les observations d'hypertonie extra-cellulaire se multiplient. I947 RAPOPORT. I948 PETERS. I949 : GOODALE et KINNEY. I951 : MAC CARTHY et COOPER, etc. En I958, l'excellente revue critique de ZIERLER, à partir de 5 cas personnels, s'est attaché à démontrer le rôle fondamental et, pour lui, quasi-exclusif de la déhydratation sous estimée à son avis dans bien des études antérieures.

Dès I949, DANOWKI avait attiré l'attention sur la possibilité d'hypernatrémie survenant lors de comas diabétiques traités par Insuline et soluté salé. Le syndrôme coma hyperosmolaire est définitivement individualisé en I957 avec l'observation de SAMENT et M. B. SCHWARTZ et le travail de DE GRAEFFE et LIPS. En I961, ROSSIER et Col. précisent des limites du syndrôme.

En France, la première observation fut publiée par AZERAD et LUBETZKI en I963 (réf. n° 3), suivie la même année par celle de LARCAN (réf. n° 33), de FELIX et Col. et de BOULET et Col. EN I964, GUILLON et Col. à propos de 6 cas personnels revoient 20 observations de la littérature et font une très solide mise au point de ce problème. Depuis, environ 200 observations sont rapportées dans la littérature.

DEFINITION CRITERES DE CHOIX DES OBSERVATIONS

Nous avons exigé pour nos observations les critères suivants :

1°/- Hyperosmolarité supérieure à 340 milliosmoles. Cette osmolarité est calculée suivant la formule :

$$(Na + 10) \times 2 + (glycémie) \times 5,5$$

Nous ne tenons donc pas compte de l'osmolarité liée à l'augmentation de l'azotémie.

2°/- Absence d'acido-cétose :

Dans quelques unes de nos observations, il a existé dans les premières heures une cétosurie discrète et passagère, qui a disparu à la phase d'état.

3°/- Le terrain, diabétique ou non, n'est absolument pas entré en ligne de compte.

OBSERVATIONS

LES OBSERVATIONS N°s 1 à 5 ONT ETE PUBLIEES DANS LA PRESSE MEDICALE DU 23 NOVEMBRE 1968, 45, Page 2145-2148

OBSERVATION n° 1

Mme GIL..., 75 ans, atteinte depuis cinq ans d'un diabète sucré, négligé pendant longtemps et traité seulement depuis trois mois par 2 comprimés de carbutamide à 50 cg, est hospitalisée le 11 mars 1966. A l'entrée, l'examen clinique note seulement une discrète déshydratation globale, une tachycardie régulière et une tension artérielle à 17-9, une dyspnée sans aucun signe physique pleuro-pulmonaire ; la température est de 39° ; la radiographie du thorax met en évidence une miliaire des 2 champs pulmonaires.

Examens biologiques :

- Hémogramme : 7 000 GB avec 84 % de polynucléaires neutrophiles ; 3 500 000 GR.
- Vitesse de sédimentation : 55 - 102 (deux premières heures).
- Azotémie : 0,47 g 0/00
- Glycémie : 0,85 g 0/00
- Hémocultures : négatives

Dans la nuit du 14 au 15 mars, coma hypoglycémique traité par glucagon et boissons sucrées ; on arrête le carbutamide. Le 16 mars, apparition d'une raideur de la nuque avec coma vigil, signe de Babinski gauche. La ponction lombaire ramène un liquide clair ; hyperalbuminorachie isolée à 1,85 g 0/00 (une inoculation au cobaye sera ultérieurement positive). Dans le même temps, on retrouve des bacilles de Koch dans l'expectoration. Mise en route

d'un traitement antituberculeux spécifique (streptomycine, PAS, isoniazide). A noter par ailleurs la constatation d'une pyurie à colibacilles.

Les jours suivants les troubles de la conscience persistent ; l'examen tri-quotidien des urines montre une glycosurie modérée sans cétosurie. Mais, le 20 mars, la glycémie est à 7,22 g ; l'azotémie à 2,22 g 0/00 ; la chlorémie à 90 mEq ; la natrémie à I50 mEq et la kaliémie à 4,2 mEq. Ceci correspond à une nette hyperosmolarité plasmatique, d'environ 360 mOsm. Malgré la réhydratation et l'insulinothérapie, la malade meurt dans la journée.

Examen anatomo-pathologique : macroscopiquement, miliaire pulmonaire et hépatique, confirmée par l'examen histologique qui met aussi en évidence une néphropathie glomérulaire chronique déjà très évoluée.

RESUME

Chez une femme de 75 ans, diabétique connue, atteinte d'une tuberculose pulmonaire miliaire et d'une néphropathie glomérulaire évoluée, apparition brutale quarante-huit heures après le début de l'hospitalisation d'un coma hypoglycémique ayant entrainé l'arrêt du traitement, puis d'un coma vigil avec signe de Babinski unilatéral, hyperglycémie avec hyperosmolarité sans cétosurie Décès rapide.

OBSERVATION N°II

Mme DEN...., 76 ans, diabétique connue et traitée par l'Insuline, ne s'alimentait plus normalement depuis une semaine ; l'insulinothérapie avait été interrompue depuis vingt-quatre heures. Elle est hospitalisée le 11 Mars 1967 pour un coma récent, calme, vigil. La déshydratation est marquée. Il n'y a pas de fièvre, la respiration est régulière et le reste de l'examen clinique est normal. Dans les urines, on trouve +++ de sucre et ++ d'acétone. Un bilan biologique est demandé dont les résultats ne seront connus, malheureusement que plusieurs heures plus tard; glycémie 6 g 0/00 ; azotémie : 1,85 g 0/00; sodium 164 mEq ; potassium 5,8 mEq ; chlore 80 mEq ; bicarbonates 30 mEq.

Ignorant ces résultats et, en particulier, l'hypernatrémie et l'alcalose métabolique, le traitement classique du coma diabétique est instauré, d'autant plus qu'il y avait des corps cétoniques dans les urines.

Le 12 mars 1967, les résultats du bilan biologique précité font porter le diagnostic de coma avec hyperosmolarité plasmatique d'autant plus facilement que la cétosurie a disparu ; l'osmolarité plasmatique correspond à 380 mOsm. La malade décède le 12 mars 1967 dans l'après-midi.

Examen anatomo-pathologique : épithélioma excréto-biliaire ou excréto-pancréatique examiné au niveau des métastases, c'est-à-dire ganglions intra-pancréatiques et hépatiques. Au niveau du foie également, lésions de cholangiolite ascendante avec présence d'amas microbiens à l'intérieur des espaces portes. Absence de lésion de pancréatite. Infarcissement ischémique en partie suppurée du rein droit ; le rein gauche est le siège de lésions vasculaires et glomérulaires dégénératives assez banales.

RESUME

Chez une femme de 76 ans, diabétique traitée par Insuline, quarante-huit heures après un arrêt du traitement, survenue brutale d'un coma avec hyperglycémie et hyperosmolarité plasmatique, cétose transitoire sans acidose. Décès le lendemain. Découverte nécropsique d'un épithélioma excréto-biliaire ou excréto-pancréatique avec métastases ganglionnaires et hépatiques et de lésions infectieuses rénales et hépatiques.

OBSERVATION n°III

M. MIL...., 70 ans, sans antécédent connu sauf un éthylisme chronique, est hospitalisé le 22 Décembre I967 pour hématurie. A l'entrée, sueurs abondantes et tremblements font craindre un pré-delirium tremens et traiter le malade comme tel (boissons abondantes ; méprobamate injectable) : par ailleurs, il existe une polyurie et une polydipsie. L'examen clinique de l'appareil urinaire est normal. On note une tachycardie régulière à I30, des oedèmes des membres inférieurs, la T.A. est à 13-7 ; hépatomégalie importante et indolore, présence d'un purpura pétéchial diffus.

Examens biologiques :

- Hémogramme : 3 000 000 GR ; VG : I,02 ; 5 200 GB dont 81 % de polynucléaires neutrophiles ; 100 000 plaquettes.
- Dans les urines : sucre ++ ; pas de corps cétoniques.
- Azotémie : 0,3I g 0/00.
- Glycémie : 0,40 g 0/00.
- Taux de prothrombine : 90 %.
- Cholestérol total : 1,24 g 0/00.
- Bilirubinémie : 7 mg.
- Tests de Hanger et de Mac Lagan : normaux.
- Test de gros: I,50.
- Protides totaux : 57 g dont 26 g d'albumines et 3I g de globulines.

Un traitement symptomatique de l'hématurie est instauré ainsi qu'un traitement diurétique(malgré le diabète) par le furosémide (I comprimé de 4 cg par jour), accompagné de I g de Cl K. Les quatre premiers jours, la diurèse est en moyenne de 5 1/24 heures, le malade perd 9 kg au total et les oedèmes disparaissent. Dans la nuit du 25 au 26 Décembre, après un épisode d'agitation importante, le malade reste trémulant et désorienté. Il n'y a pas de crise convulsive. Le lendemain matin, on note une déshydratation extra-cellulaire marquée et on arrête le Furosémide. Dans les urines, glycosurie + sans cétosurie ; glycémie à

8,25 g 0/00 ; azotémie à 0,46 g 0/00 ; natrémie I4I mEq ; kaliémie 5 mEq ; chlorémie I06 mEq.

Devant un tel tableau, malgré une natrémie normale, on évoque une hyperosmolarité plasmatique, le calcul nous donnant en effet 350 mOsm. Une insulinothérapie par 5 unités d'Actrapid et 25 unités de Novo-lente est instaurée. On réhydrate oralement le malade.

Le 27 Décembre, les troubles de la conscience ont disparu ainsi que la déshydratation mais la glycémie est toujours à 8,I0 g 0/00 ; natrémie à I50 mEq, ce qui donne une osmolarité plasmatique à 360 mOsm ; l'azotémie est à I,08 g 0/00. Ceci explique le contraste entre l'importante hyperglycémie et la faible glycosurie. A noter une baisse importante de la diurèse qui reste inférieure au litre. Les jours suivants, l'insulinothérapie est continuée, la glycémie s'abaisse, l'hyperosmolarité disparaît, l'azotémie redevient normale. Le malade sort du service contre avis médical le 5 Janvier.

RESUME

Apparition chez un homme de 75 ans, sans antécédent de troubles psychiques, sans coma accompagnant une hyperglycémie à 8 g avec hyperosmolarité plasmatique à 360 mOsm. Guérison rapide sous l'influence de la réhydratation orale et de l'insulinothérapie. Episode peut-être déclenché par un traitement diurétique.

OBSERVATION n° IV

Mme G..., 75 ans, sans antécédent connu, est hospitalisée le I7 janvier I968 pour un précoma diabétique ; les examens pratiqués en ville la veille révélaient une glycosurie à 45 g 0/00 et la présence d'une protéinurie. A l'entrée, vers midi la malade est agitée, consciente mais ininterrogeable. Il existe une déshydratation extra-cellulaire et intra-cellulaire importante. Il n'existe pas de signe de localisation neurologique. Par ailleurs, le coeur est rapide mais régulier ; la tension artérielle est à I6-I0 ; la température est à 37° ; la respiration est normale. Le reste de l'examen clinique est négatif. La ponction lombaire est normale. La malade garde son agitation psycho-motrice jusque vers I4 heures puis se calme pour sombrer dans un coma vigil vers I9 heures.

Examens biologiques :

- Dans les urines : sucre +++ ; pas de corps cétoniques.
- Azotémie : 2 g 0/00
- Glycémie : 12 g 0/00
- Natrémie : 147 mEq
- Kaliémie : 2, 8 mEq
- Chlorémie : I07 mEq
- Bicarbonates : I9 mEq
- pH : 7, 37
- Osmolarité plasmatique de 380 mOsm.

Sous l'effet de la réhydratation et de l'insulinothérapie, la malade sort de son coma vers 22 heures mais elle est agitée et confuse. Le 28 janvier, à I heure du matin : glycémie 12, 40 g 0/00; azotémie I, 66 g 0/00 ; amylasémie : 20 U Somogyi ; hématocrite 44 ; natrémie I50 mEq ; kaliémie 4, 47 mEq ; chlorémie I04 mEq ; bicarbonates I8 mEq ; pH 7, 38. Réhydratation et insulinothérapie sont poursuivies.

A 7 heures, le I8 janvier I968, la malade est

OBSERVATION n° IV

Mme G..., 75 ans, sans antécédent connu, est hospitalisée le I7 janvier I968 pour un précoma diabétique ; les examens pratiqués en ville la veille révélaient une glycosurie à 45 g 0/00 et la présence d'une protéinurie. A l'entrée, vers midi la malade est agitée, consciente mais ininterrogeable. Il existe une déshydratation extra-cellulaire et intra-cellulaire importante. Il n'existe pas de signe de localisation neurologique. Par ailleurs, le coeur est rapide mais régulier ; la tension artérielle est à I6-I0 ; la température est à 37° ; la respiration est normale. Le reste de l'examen clinique est négatif. La ponction lombaire est normale. La malade garde son agitation psycho-motrice jusque vers I4 heures puis se calme pour sombrer dans un coma vigil vers I9 heures.

Examens biologiques :

- Dans les urines : sucre +++ ; pas de corps cétoniques.
- Azotémie : 2 g 0/00
- Glycémie : 12 g 0/00
- Natrémie : 147 mEq
- Kaliémie : 2,8 mEq
- Chlorémie : I07 mEq
- Bicarbonates : I9 mEq
- pH : 7,37
- Osmolarité plasmatique de 380 mOsm.

Sous l'effet de la réhydratation et de l'insulinothérapie, la malade sort de son coma vers 22 heures mais elle est agitée et confuse. Le 28 janvier, à I heure du matin : glycémie 12,40 g 0/00; azotémie I,66 g 0/00 ; amylasémie : 20 U Somogyi ; hématocrite 44 ; natrémie I50 mEq ; kaliémie 4,47 mEq ; chlorémie I04 mEq ; bicarbonates I8 mEq ; pH 7,38. Réhydratation et insulinothérapie sont poursuivies.

A 7 heures, le I8 janvier I968, la malade est

consciente mais profondément désorientée et agitée. La déshydratation intra-cellulaire reste importante. Glycémie 7,40 g 0/00 ; azotémie I,64 g 0/00 ; natrémie I42 mEq ; kaliémie 4,6 mEq ; bicarbonates 20 mEq ; pH 7,41.

Pendant ces vingt premières heures, la diurèse était de 2,I00 L. L'ionogramme urinaire nous donnait I0,5 mEq 0 % de sodium ; I3 mEq de potassium : 9 g d'urée 0/00 et 0,55 g 0/00 de protéines .

Le traitement par réhydratation parentérale et insulinothérapie est poursuivi toute la journée. A I7 h 30 ; azotémie I,30 0/00 ; glycémie 3,40 g 0/00 ; natrémie I5I mEq ; kaliémie 5,2 mEq ; chlorémie I0I mEq ; bicarbonates I9 mEq ; pH 7,44.

Dans les jours qui suivent, l'azotémie et la glycémie s'abaissent progressivement. Le Ier février, la clearance de la créatinine est de 80 ml. De petites doses d'Insuline-retard sont seulement nécessaires, aux environs de I0 unités. Cette insulinothérapie est même arrêtée le I7 mars et la glycosurie demeure nulle, mais évolue une déchéance psychique progressive avec refus d'alimentation, état grabataire et la malade meurt le 23 mars I968.

Examen anatomo-pathologique : lithiase vésiculaire et cholédocienne. Pancréas en état de régression adipeuse considérable. A u niveau du rein droit, les calices sont dilatés et il existe un gros calcul pyélique ébauchant un aspect coralliforme ; les deux reins sont le siège de lésions de pyélonéphrite de type chronique ayant entrainé des altérations vasculaires et glomérulaires importantes.

RESUME

Apparition, chez une femme de 76 ans, sans diabète connu, d'un coma s'accompagnant d'une hyperglycémie à 12 g 0/00

avec hyperosmolarité plasmatique à 380 mOsm. Guérison rapide sous l'influence de la réhydratation et de l'insulinothérapie. Décès deux mois plus tard dans un tableau de déchéance psychique. Présence d'une régression adipeuse du pancréas et d'importantes lésions de pyélonéphrite chronique.

OBSERVATION n° V

M. Louis Sch..., 63 ans, boucher, est un éthylique chronique atteint, depuis plusieurs années d'une glomérulo-néphrite chronique avec hypertension artérielle. Il y a une quinzaine de jours, survenue d'un syndrôme grippal suivi d'une baisse de l'état général avec asthénie et anorexie ; depuis quelques jours, apparition d'une polydipsie importante (5-6 l par jour). La nuit dernière, apparition d'une confusion mentale puis d'une obnubilation qui conduit à l'hospitalisation le 5 février I965.

Examen à l'entrée

Température de 37°9 ; T.A. à 21-10 ; pouls 120. Discrète déshydratation (langue sèche ; signe du pli ±). Foie augmenté de volume. En l'absence de signes nets de localisation neurologique, des examens biologiques sont pratiqués mais on assiste très rapidement après à la survenue de 2 crises d'épilepsie généralisée successives. Au décours de ces crises d'épilepsie, on note un coma vigil avec déviation conjuguée de la tête et des yeux vers la droite ; paralysie faciale gauche : discret déficit moteur gauche ; signe de Babinski bilatéral.

Examens biologiques

- Présence de sucre, (++) et de corps cétoniques (+) dans les urines.
- Glycémie : 9, 80 g 0/00
- R.A. : 20 mEq
- Azotémie : I, 21 g 0/00
- Na : I35 mEq
- Cl : 83 mEq
- Potassium : 4, 65 mEq
- Osmolarité plasmatique calculée : 344 mOsm.
- Ponction lombaire : normale

Les signes neurologiques en foyer disparaissent

en quelques heures. Glycémie de contrôle à I8 heures : I0 g 0/00 ; disparition de la cétosurie. On commence alors l'insuline.

Le lendemain 6 février, après avoir reçu 80 unités d'Insuline ordinaire en tout, la glycémie est à 9 g 0/00 ; azotémie : I, 50 g 0/00 ; sodium : I38 mEq ; potassium : 5, 3 mEq ; amylasémie : 270 unités Somogyi. Le coma a disparu et il ne persiste plus qu'une certaine obnubilation ; signe de Babinski bilatéral. Le 7 février, la glycémie est à 3, 20 g 0/00 ; azotémie 2, 08 g 0/00 ; urée urinaire I4 g par 24 heures. R.A. 24 mEq ; sodium : I44 mEq ; potassium : 4, 5 mEq ; Cl : 9I mEq ; amylasémie : I44 unités Somogyi. Découverte d'une pyurie à colibacilles qui sera traitée par le thiophénicol. Disparition du signe de Babinski.

Ultérieurement, on passe à un traitement par une insuline-retard ; l'amylasémie redevient normale à 88 unités le I0 février, tandis que l'azotémie est encore à 0, 9I g 0/00 le 12 février, mais à 0, 48 g 0/00 le I5 mars, à partir du 20 février, les doses d'insuline pourront être progressivement réduites et le traitement sera arrêté le I4 mars avec, deux jours plus tard, une glycémie à jeun à 0, 88 g 0/00 et post-prandiale à I, 42 g 0/00. Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont nettement perturbées avec hypoalbuminémie, hypocholestérolémie et hypoprothrombinémie ; la glycosurie nulle à deux contrôles pratiqués en juin et en août, réapparait en septembre I965 avec glycémie à 2, 30 g 0/00. Il existe alors une hyperazotémie à I, 31 g 0/00 ; une pyurie à colibacille et une rétinopathie débutante. Un traitement par le tolbutamide est conseillé.

R E S U M E

Apparition brutale chez un homme de 63 ans, atteint d'une cirrhose éthylique et d'un mal de Bright, de troubles de la conscience, puis de crises d'épilepsie avec syndrôme neurologique en foyer transitoire, hyperglycémie avec hyperosmolarité et cétose transitoire. Guérison apparente du diabète en quelques semaines, mais réapparition six mois plus tard.

OBSERVATION n° VI

Mme Alice OLL..., 63 ans, est adressée par son médecin le 5 octobre I968 pour un "syndrôme dépressif" sans aucun autre renseignement complémentaire.

A l'examen d'entrée, on note un coma vigil avec polypnée et déshydratation nette ; T.A. : 6-4 ; tachycardie à 112 ; le reste de l'examen clinique ne montre rien de particulier si ce n'est un apparent excédent pondéral.

Dans les urines, on note une glycosurie nette (++), une protéinurie (+), pas de cétosurie et un pH à 5.

La malade meurt brusquement au cours du prélèvement de sang veineux, qui fournira les renseignements suivants :

- Azotémie : 2,60 g 0/00
- Glycémie : 9,60 g 0/00
- Natrémie : I59 mEq
- Kaliémie : 7 mEq
- Chlorémie : I04 mEq
- Bicarbonates : 9 mEq
- Osmolarité calculée de 393 mOsm

RESUME

Coma avec déshydratation chez une femme de 63 ans. Hyperglycémie avec hypernatrémie, hyperazotémie et hyperosmolarité. Décès rapide.

OBSERVATION n° VII

Mme Rose PRA..., 72 ans, a déjà été hospitalisée dans le service à plusieurs reprises pour des accidents vasculaires cérébraux transitoires ayant entrainé un état lacunaire cérébral, constaté pour la première fois en décembre I968. Signalons en I964, et à deux reprises en I966, l'absence de glycosurie et en décembre I968, l'absence de glycosurie, une glycémie à jeun à I, I6 g 0/00 et une azotémie à 0, 46 g 0/00. La malade est également atteinte d'une artérite des membres inférieurs.

Elle est réhospitalisée le 23 janvier I969 dans la soirée pour des troubles de la conscience apparus brutalement ; on constate à l'entrée un coma vigil, sans signes manifestes de déshydratation. Le reste de l'examen montre des signes neurologiques en rapport avec l'état cérébral ; une T.A. à I6-I0, un pouls à 80 et des discrets signes de gangrène distale au niveau des dernières phalanges de deux orteils du pied gauche.

Le 24 janvier, en début de matinée, le coma est plus profond et des examens biologiques pratiqués montrent :

- Dans les urines : glycosurie ++ ; pas de cétosurie ; pas de protéinurie, pH à 5.

- Dans le sang : glycémie à 8, 5 g 0/00 ; azotémie à 2, 3 g 0/00 ; natrémie à I55 mEq ; kaliémie à 5, 9 mEq. Osmolarité calculée : 377 mOsm.

On décide de traiter la malade par la seule réhydratation, sans insuline ; la malade recevra dans les 24 heures : 4 litres de sérum glucosé à 50 0/00 et I litre de sérum glucosé hypotonique à 30 0/00.

Le 25 janvier, l'état de conscience s'est amélioré, mais on note dans le sang une glycémie à 0 g 0/00, une natrémie à

136 mEq ; une kaliémie à 5 mEq ; une chlorémie à 94 mEq, des bicarbonates à 22 mEq et un pH artériel à 7, 36 ; l'osmolarité n'est plus qu'à 342 mOsm. Dans les 24 heures, la malade recevra 7 litres de liquide en perfusion intra-veineuse, soit 5 litresde sérum glucosé isotonique et 2 litres de sérum glucosé hypotonique.

Le 26 janvier, l'état de conscience est encore amélioré, la malade répond aux questions simples, mais les troubles biologiques sont inchangés : glycémie à I0, 6 g 0/00 ; azotémie à I, 48 g 0/00 ; natrémie à I33 mEq ; kaliémie à 4, 5 mEq ; chlorémie à 89 mEq ; bicarbonates à 22 mEq, soit une osmolarité comparable à 344 mOsm.

On prévoit pour les 24 heures une perfusion de 5 litres de sérum glucosé isotoniques et on commence une insulinothérapie par voie intra-musculaire, toutes les 3 heures, selon le résultat des examens d'urines ; la malade recevra en 24 heures 125 unités d'insuline ordinaire.

Le 27 janvier, si la glycémie est toujours à 9 g 0/00 ; la natrémie s'est abaissée à I08 mEq avec une kaliémie à 3, 3 mEq ; une chlorémie à 79 mEq, des bicarbonates à I7 mEq et une azotémie à I, I8 g 0/00, ce qui correspond à une hypo-osmolarité à 280 mOsm.

On a noté la persistance d'un état de conscience à peu près satisfaisant, compte-tenu de l'état lacunaire cérébral antérieur.

On réduit considérablement l'apport liquidien (I litre de sérum glucosé isotonique prévu pour les 24 heures). En début d'après-midi, apparition d'une crise convulsive généralisée, suivie d'un coma profond : la glycémie n'est plus qu'à 5, 7 g 0/00, le dosage de la calcémie est normal à 4, 5 mEq ; l'hyponatrémie est toujours marquée à I09 mEq avec une kaliémie à 3, 8 mEq, des bicarbonates à I7 mEq et une azotémie à I, 20 g 0/00, soit une hypo-osmolarité à 264 mOsm.

La malade décède brutalement dans la soirée.

Examen anatomo-pathologique :

1) Examen macroscopique : les reins sont atrophiques, pesant 69 g pour le rein droit et 73 g pour le rein gauche ; on note un athérome aortique important, des sténoses athéromateuses multiples des artères coronaires et la cicatrice d'un petit infarctus du myocarde à localisation postérieure.

Au niveau de l'encéphale, présence de plusieurs lacunes intéressant les deux capsules internes et la région occipitale droite.

2) Examen microscopique : (Professeur CAULET)

- Reins droit et gauche : on observe au niveau des deux reins les mêmes lésions : il s'agit d'altérations très importantes dont certaines sont aigues et d'autres chroniques. Les lésions chroniques sont disséminées et affectent surtout les glomérules et plus modérément les artérioles. Certains glomérules sont transformés en pains à cacheter. D'autres sont le siège d'une sclérose tantôt centripète, tantôt centrifuge. Certains glomérules sont presque intacts. Les artérioles surtout afférentes sont le siège d'un épaississement hyalin. Les artères et artérioles lobulaires et inter-lobulaires sont le siège d'une endartérite scléreuse. Le tissu intersticiel est souvent fibreux et le tissu médullaire est hyalin. La capsule est notablement épaissie. Un large secteur de ce rein est frappé de phénomènes nécrotiques : nécrose ischémique, corticale paraissant relativement diffuse, respectant parfois une discrète couche sous capsulaire par ailleurs relativement fibreuse. Cet infarctus cortical ou plutôt cette nécrose corticale ne parait pas en rapport avec des phénomènes thrombotiques du moins évidents sur les coupes.

Il s'agit donc d'une néphrite chronique avec artériolo-sclérose (reins séniles).

- Pnacréas : le pancréas est sub-normal en dehors d'une certaine involution adipeuse. Les ilots de Langherans sont modérément nombreux. Il n'y a pas d'artérite fibreuse à ce niveau.

- Foie : les lésions de stase sont importantes et l'on note en outre quelques aspects de surcharge biliaire de quelques hépatocytes et quelques infiltrats inflammatoires subaigus modérés au niveau des espaces-portes.

Il s'agit donc d'une stase hépatique d'origine cardiaque.

- Myocarde : coronarite athéromateuse et sclérose myocardique non systématisée.

RESUME

Apparition chez une femme de 72 ans, non diabétique, d'un syndrôme d'hyperglycémie avec hyperosmolarité, décédée 4 jours plus tard dans un tableau d'hypo-osmolarité plasmatique; pas de lésion pancréatique mais néphropathie chronique.

OBSERVATION n° VIII

Mme GAB..., 65 ans, est hospitalisée dans le service depuis le I0 décembre I968 pour ramollissement cérébral. Il s'agit d'une obèse diabétique depuis de nombreuses années et déjà hospitalisée en septembre I966 pour une épilepsie secondaire à un ramollissement cérébral survenu en I961 (le diabète évoluait depuis quelques années et était traité par l'insuline).

Depuis I963, la malade a été hospitalisée dans le service à plusieurs reprises, car son diabète est mal contrôlé : régime non suivi, aucune adaptation correcte des doses d'insuline, hypertension artérielle non contrôlée du fait de l'insuffisance de régime et de traitement.

Coma hypoglycémique en février I965, deuxième ramollissement cérébral en avril I968. L'évolution immédiate du troisième ramollissement cérébral paraissait assez favorable lorsque le 8 octobre I968 survient une fièvre sans aucun signe clinique de localisation, sans infection urinaire, mais les hémocultures permettent d'isoler un proteus mirabilis.

Le I8 octobre, l'azotémie est à 0,94 g 0/00 (contre 0,81 g 0/00 à l'entrée) la natrémie est à I53 mEq, la kaliémie à 5,I mEq, la chlorémie à 121 mEq et les bicarbonates à 25 mEq.

Outre le traitement de la septicémie par le Solnicol puis la Gentalline injectables, la malade est réhydratée par voie veineuse mais l'insulinothérapie par de petites doses d'insuline novo-lente (8 à I6 unités) n'est pas franchement augmentée.

Le 21 octobre, la natrémie n'est plus qu'à I47 mEq avec une kaliémie à 5 mEq et une azotémie stationnaire à 0,94 g 0/00

Le 23 octobre, la déshydratation est devenue brutalement beaucoup plus importante et l'ionogramme note une azotémie à I, 28 g 0/00, une natrémie à I68 mEq et une kaliémie à 5, 9 mEq ce qui, même sans tenir compte de la probable hyperglycémie, correspond à une hyperosmolarité à 356 mOsm. On perfuse jusqu'au lendemain matin, 4 litres de sérum glucosé isotonique et on institue une insulinothérapie sous-cutanée toutes les 3 heures, selon le résultat des examens d'urines, ce qui conduit à injecter dans les 24 heures 120 unités d'insuline ordinaire.

Le 24 octobre, la natrémie s'est bien abaissée à 147 mEq ainsi que l'azotémie à 0, 80 g 0/00, la glycémie est à 6, 50 g 0/00 ce qui correspond à une nette hyperosmolarité aux alentours de 350 mOsm. A noter qu'à aucun moment n'est apparu une cétosurie, et qu'aujourd'hui les bicarbonates sont à I7 mEq avec un pH artériel à 7, 42.

La réhydratation et l'insulinothérapie sont continuées et le 25 octobre, l'azotémie n'est plus qu'à 0, 60 g 0/00, la glycémie à 3, 5 g 0/00, la natrémie à 136 mEq, ce qui correspond à une osmolarité à peu près normale (322 mOsm).

Les jours suivants, l'équilibre hydro-électrolytique est satisfaisant mais la malade demeure confuse, grabataire, son état général s'aggrave progressivement. A noter le retour à la normale de l'azotémie , dès le 28 octobre.

Le 4 novembre I968, la malade décède brutalement.

L'autopsie n'est pas pratiquée.

<u>RESUME</u>

Femme de 55 ans, présentant quelques jours après un accident vasculaire cérébral régressif, une hyperglycémie avec hyperosmolarité vraisemblablement déclenchée par une septicémie associée à un apport de chlorure de sodium et à une insuffisance de l'hydratation avec peut-être une insuffisance d'apport d'insuline.

OBSERVATION n° IX

Mme ALB..., 61 ans, est hospitalisée le 5 avril I970 pour des vomissements apparus une dizaine de jours auparavant et s'accompagnant depuis 8 jours de troubles de la conscience.

Il s'agit d'une femme dont l'obésité est ancienne, diabétique depuis 4 ans, ayant, depuis 3 ans, abandonné toute surveillance médicale et se traitant elle-même par un sulfamide hypoglycémiant.

Examen à l'entrée :

Coma vigil avec déshydratation intense (langue rôtie, pli cutané, T.A. à 9-6) ; la température est normale, le rythme cardiaque est accéléré à I04 ; il n'y a aucun signe neurologique en foyer et le reste de l'examen clinique est normal. Les vomissements se répètent, abondants et noirâtres.

- Urines : sucre +++ ; ni corps cétoniques, ni protéinurie, ni hématurie ; pH : 7.

- Dans le sang : urée : 2,20 g 0/00 ; glycémie : 12 g 0/00 ; sodium : I39 mEq ; potassium : 5,5 mEq ; chlore : 80 mEq; bicarbonates : 4I mEq. Osmolarité calculée de 366 mOsm.

Evolution :

1) Dans les 5 heures qui suivent l'arrivée et le résultat des examens biologiques, la malade reçoit 5 litres de sérum glucosé isotonique en perfusion intra-veineuse et seulement 40 unités d'Insuline.

2) Le 6 avril à 5 heures, après ce traitement : azotémie : 2,50 g 0/00 ; glycémie : I3 g 0/00 ; natrémie : I32 mEq ; kaliémie : 5,4 mEq ; chlorémie : 76 mEq ; bicarbonates : 40 mEq.

Pendant les 9 heures suivantes, la malade reçoit encore 7 litres de sérum glucosé isotonique et 80 unités d'Insuline.

3) A I4 heures, azotémie : I, 60 g 0/00 ; glycémie : II g 0/00 ; sodium : I33 mEq ; potassium : 4 mEq ; bicarbonates : 44 mEq ; pH : 7,49.

Les signes de déshydratation ont pratiquement disparu, la T.A. est à 13-8. Les vomissements sont toujours abondants.

Jusqu'au lendemain matin, la malade reçoit 3 litres de sérum glucosé isotonique et I, 5 l de sérum salé isotonique. Comme la glycosurie, recherchée toutes les heures est discrète ou nulle, la malade ne reçoit que 30 unités d'Insuline.

4) Le 7 avril à 8 heures : azotémie : 2 g 0/00 ; glycémie : 9, 68 g 0/00 ; sodium : 130 mEq ; potassium : 4, 4 mEq ; chlore : 78 mEq ; bicarbonates : 43 mEq.

Devant ce contraste entre une glycémie demeurant très élevée et une glycosurie toujours faible ou nulle, on fait intervenir l'existence d'une élévation du seuil rénal et on décide d'un apport systématique d'insuline quelque soit le résultat des examens d'urines : 30 unités toutes les 3 heures.

A I6 heures, la glycémie est encore à 7 g après que la malade ait reçu 60 unités d'Insuline. Entre I6 heures et le lendemain matin : I50 unités d'Insuline.

5) Le 8 avril en début de matinée, constatation de l'existence de sueurs abondantes.

Azotémie : I, 70 g 0/00 ; glycémie : 0, 50 g 0/00 ; sodium : I43 mEq ; potassium : 2, 7 mEq ; chlore : 85 mEq ; bicarbonates : 45 mEq.

La malade décède brusquement vers I0 heures, sans aucun trouble de la conscience avant que le résultat des examens précédents n'ait été reçu.

A noter que deux autres examens avaient pu être pratiqués : radiographie du thorax : normale ; appareil urinaire sans préparation : ombres rénales d'aspect normal.

<u>RESUME :</u>

Chez une diabétique obèse de 61 ans, négligeant le traitement et la surveillance médicale, survenue à l'occasion de vomissements abondants d'un coma avec hyperglycémie à 12 g, hyperosmolarité à 398 mOsm, hyperazotémie à 2,20 et absence d'hypernatrémie.

L'élévation du seuil rénal du glucose a entrainé l'administration de doses faibles d'insuline pendant les 2 premiers jours, puis l'augmentation systématique de l'insulinothérapie est responsable d'une chute rapide de la glycémie. Décès brutal en dehors de signes de coma hypoglycémiques ; rôle possible de l'hypokaliémie ?

OBSERVATION n° X

Mme BRA..., 47 ans, est hospitalisée dans le service le I5 septembre I970 pour un coma. Elle nous est transférée de l'Hôpital Psychiâtrique où elle était hospitalisée depuis le 8 septembre pour une psychose délirante. Dès l'arrivée dans cet établissement, il avait été noté des troubles de l'état général et un refus d'alimentation ; le I0 septembre, l'azotémie était à 0,42 g 0/00 et la glycémie à I,33 g 0/00 ; pas de glycosurie.

Les troubles de la conscience apparaissent rapidement en même temps qu'une déshydratation et, le I3 septembre, l'azotémie est à 2 , 08 et la glycémie à I,88. C'est dans un état de coma complet que la malade est transférée dans le service.

Examen à l'arrivée :

On est en présence d'une femme en coma vigil, atteinte d'une hypertonie musculaire généralisée ; l'examen neurologique ne met en évidence aucun signe de localisation.

Il existe un contraste entre une langue rôtie avec pli cutané au niveau des membres et des oedèmes localisés à la paroi abdominale et à certainez zônes des cuisses : on interprète ce dernier symptôme comme en rapport avec la perfusion sous-cutanée du liquide de réhydratation. La température est à 38°5 ; le coeur est accéléré à I08 et la T.A. à I4-8. Le reste de l'examen clinique est normal.

Examens biologiques pratiqués à l'entrée :

- Azotémie : 2,90 g 0/00 ; natrémie : I65 mEq ; kaliémie : 4 mEq ; chlorémie : I25 mEq ; bicarbonates : 22 mEq ; glycémie : I,64 g 0/00 ; osmolarité calculée : 400 mOsm.

Evolution :

La malade reçoit, au cours des 24 premières heures, 4 litres de sérum glucosé isotonique.

Le lendemain, I6 septembre, l'azotémie est à 2 g, la natrémie à I50 mEq, la kaliémie à 3,7 mEq ; le chlore à II0 mEq bicarbonates à 25 mEq ; glycémie à 4,I0 g 0/00 ; ce qui correspond à une osmolarité calculée de 372 mOsm.

Le malade reçoit encore 4 litres de sérum glucosé isotonique et une insulinothérapie sous forme d'insuline ordinaire toutes les 6 heures (40 unités en tout).

Le I7 septembre, on note une disparition des troubles de la conscience et de la déshydratation mais des troubles du comportement caractérisés par une difficulté à accepter d'exécuter les ordres simples, un refus d'alimentation ; on note également une catatonie. Les troubles biologiques se sont considérablement améliorés puisque l'azotémie n'est qu'à 0,72 g ; la natrémie à I40 mEq ; la glycémie à 2,60 g. Par ailleurs, la chlorémie est à I00 mEq, les bicarbonates à 22 mEq ; au total, l'osmolarité calculée est à 325 mOsm. On reprend le traitement institué à l'Hôpital Psychiatrique c'est-à-dire l'Halopéridol.

Le I9 septembre, on note l'apparition d'une phlébite du membre inférieur droit. L'ionogramme sanguin est normal ; la glycémie est à I,I0 g et on arrête l'insulinothérapie.

Les jours suivants, devant la persistance du syndrôme psychique avec refus d'alimentation qui oblige à continuer l'alimentation par voie veineuse, la malade reçoit une série d'électrochocs qui entrainent rapidement une très grande amélioration des troubles psychiques. Parallèlement, la phlébite est traitée par anticoagulants et, le 7 octobre, l'hyperglycémie provoquée par voie orale est normale : I g à jeun ; I,50 g à I/2 heure ; I,37 g à I heure ; I,68 g à I heure 30 ; I,35 g à 2 heures.

RESUME :

Chez une femme de 47 ans, atteinte d'un état psychotique sévère, le refus d'alimentation entraine un état de déshydratation responsable d'une hypernatrémie et d'une hyperosmolarité (400 mOsm) avec hyperglycémie secondaire. Sous l'influence de la réhydratation, les troubles de la conscience et les troubles biologiques disparaissent rapidement ; l'hyperglycémie provoquée est normale 3 semaines après le début des troubles.

OBSERVATION n° XI :

Monsieur LANC..., 62 ans, nous est transféré en urgence de l'Hôpital Psychiâtrique, le 7 septembre I970 pour un coma profond avec déshydratation.

Ce malade est interné pour une psychose délirante chronique et il avait déjà été hospitalisé pendant trois jours dans le service en décembre I969, pour un bilan qui avait, en particulier, montré l'absence de tout diabète puisque la glycémie à jeun était à 0,98 g 0/00 et qu'il n'y avait pas de sucre dans les urines ; à noter également une azotémie à 0,44 g 0/00.

C'est environ 8 jours avant l'arrivée dans le service, que seraient apparus des troubles de la conscience, progressivement croissants puis une fièvre entre 39° et 40°. Le 2 septembre, l'azotémie était à 0,74 g 0/00 et la glycémie à 2,05 g 0/00 ; le 3 septembre la ponction lombaire était normale si ce n'est une hyperglycorachie à I,58 et un deuxième prélèvement, fait le 7 septembre, avait révélé une glycorachie à 6,20 g 0/00 .

A l'entrée dans le service, on se trouvait en présence d'un malade dans le coma, présentant une contracture généralisée, une abolition des réflexes ostéo-tendineux, des cutanés plantaires indifférents ; le seul signe de localisation neurologique était une déviation conjugée de la tête et des yeux vers la droite. Il existait une très importante déshydratation avec signe du pli très marqué, hypotonie des globes oculaires, langue rôtie ; on notait déjà l'existence d'escarres talonnières et fessières. La T.A. était à I0-8 ; la respiration était rapide, superficielle, accélérée, à 30 par minute. Le pouls était à 120, la température à 37°5 mais le malade recevait, depuis plusieurs jours, une antibiothérapie (Bipénicilline et Thiophénicol).

Examens biologiques pratiqués à l'entrée dans le service, vers 12 H

- Hémogramme : I8 300 GB dont 92 % de polynucléaires neutrophiles ; 4 100 000 GR ; CGMH : 37,9.

- V.S. : 97 - I02.

- Ionogramme : azotémie : 4,80 g ; natrémie : I50 mEq ; kaliémie : 5,8 mEq ; chlorémie : 120 mEq ; bicarbonates : I3 mEq. Glycémie : 12 g ; soit une osmolarité calculée de 406 mOsm et un indosé anionique de 32 mEq ; pH à 7,I8, lactacidémie : II8 mg, soit I,3 mEq.

- Insulinémie : 6 micro-unités par ml.

- Acides gras libres : 455 microéquivalents par litre.

- Dans les urines et par litre : I9,5 g d'urée ; 24 mEq de sodium et 54 mEq de potassium soit, une osmolarité calculée de 464 mOsm. Pas de corps cétoniques.

On essaie de traiter le malade par des solutés hypotoniques sans insuline mais, à I6 heures, l'azotémie est à 5 g, la natrémie à 132, la kaliémie à 7 mEq et surtout la glycémie est à 26 g avec une osmolarité calculée à 505 mOsm ce qui conduit à commencer l'insulinothérapie sous forme d'insuline ordinaire intra-veineuse, injectée toutes les deux heures ; la glycémie demeurait extrêmement élevée puisqu'elle était encore à I9 g le 8 septembre à 6 h 30, malgré une dose totale de 780 unités.

Ce même jour, à 8 h 30, l'azotémie est à 4 g, la natrémie à I37 mEq ; la glycémie à I5 g ; l'osmolarité calculée à 440 mOsm. Le malade a uriné 3 litres depuis hier ; sa concentration urique urinaire est de 7 g, la natriurie de I8 g et la kaliurie de II g 0/00. Le pH artériel est à 7,30 et la lactacidémie à 28,2 mg(3,I mEq), indosé anionique de 26 mEq (Cl : I00 mEq ; R.A. : I5 mEq ; K : 4).

Les jours suivants : la glycémie s'abaissera progressivement : 2,I0 g le 9 septembre puis I,75 g le II et les doses d'insuline sont progressivement baissées. L'azotémie s'abaisse également : 2,I0 g le 9 septembre, I,90 g le I0 ; I g le II ; 0,67 le 12 et 0,43 le I3. Tout ceci correspond évidemment à un retour rapide à la normale de l'osmolarité plasmatique. A noter également, le 8 septembre, une amylasémie à 272 unités Somogyi.

Sur le plan clinique, on note, dès le II septembre, une très importante régression des troubles de la conscience tandis que les réflexes ostéo-tendineux réapparaissent du côté droit et on peut noter, la contracture ayant disparu, une hypotonie plus marquée, au niveau du membre inférieur gauche sans autre signe de localisation neurologique mise à part la déviation conjuguée de la tête et des yeux vers la droite qui persiste.

Dans la soirée, le malade prononce quelques paroles et boit sans difficulté.

Le I8 septembre, le malade est conscient, répond parfois à certaines questions ; il parait exister des phénomènes d'ordre aphasique malgré la localisation à gauche des troubles neurologiques.

L'évolution, les jours suivants, sera marquée par une infection urinaire et une septicémie à staphylocoque qui répondra bien au traitement antibiotique puis, par l'apparition d'une anémie nécessitant quelques transfusions.

L'insuline peut être arrêtée le I8 septembre et, le 12 octobre, la glycémie à jeun étant toujours un peu élevée (I, 52), on commence un traitement par le Dolipol.

Le I5 octobre, on note l'apparition d'un foyer pulmonaire gauche et, les jours suivants, les troubles de la conscience redeviendront importants ce qui est peut-être en rapport avec une aggravation de l'état mental liée à la reprise de traitement psychotrope ! Le 20 octobre, on se retrouve presque dans la même situation qu'à l'arrivée dans le service puisqu'il existe une très importante déshydratation et, qu'à la suite d'un fâcheux oubli, la constatation des troubles cliniques associés à la non-réparation des troubles électrolytiques n'a pas entrainée de réhydration parentérale. En effet, on note une nouvelle élévation de l'azotémie à I, 80 avec une glycémie à 3, 50 et une natrémie

à I47 mEq, osmolarité calculée de 333 mOsm. Le malade est immédiatement réhydraté et, très rapide ment, l'état s'améliore puisque la natrémie est de nouveau normale dès le lendemain avec disparition de la déshydratation et que l'azotémie redevient normale le 28 octobre.

A noter que ce tableau avait conduit à reprendre l'insuline mais à petites doses.

Ultérieurement, l'évolution sera marquée par la persistance de troubles psychiques, empêchant une alimentation normale, rendant difficile l'alimentation parentérale. Le malade est assez bien équilibré au point de vue hydro-électrolytique mais, présentant encore un problème psychiâtrique prédominant, il est retransféré à l'Hôpital Psychiâtrique le I9 novembre où il mourra dès le lendemain !

A noter que, à partir du 5 novembre, toute insulinothérapie était arrêtée et que la glycémie se maintenait à la normale jusqu'au jour de la sortie du service.

RESUME

Survenue, chez un homme de 62 ans, non diabétique, d'un syndrôme d'hyperglycémie (12 puis 26 g avec hyperosmolarité 480 mOsm sans cétose vraisemblablement secondaire à un accident vasculaire cérébral ; insulinémie basse ; guérison sous l'influence de la réhydratation avec insulinothérapie ; petite récidive à l'occasion d'un nouvel épisode de déshydratation. Décès à distance du 2ème épisode en rapport avec l'état mental et les troubles de l'état général.

OBSERVATION n° XII

Mme JAN..., 74 ans, est traitée par son médecin de famille depuis I0 jours pour un épanchement pleural gauche par : le Chloramphénicol, la Lincomycine, la Betaméthasone et le Furosénide lorsqu'elle est admise dans le service le 30. 5. I972, dans un état de grande déshydratation. Celle-ci aurait débuté trois jours auparavant, et elle aurait perdu I0 kg. Le coma est profond, la température à 37°8, la respiration polypnéique, le pouls est rapide à 130 et bien frappé, la tension artérielle est à I3-I0. Il existe une nette matité pleurale gauche. La ponction ramène un liquide hémorragique. Dans les urines, on trouve +++ de sucre et ± d'acétone.

Les examens biologiques demandés en urgence montrent :

- Glycémie : I0 g 0/00
- Azotémie : I, 84 g 0/00
- Sodium : I53 mEq
- Potassium : 5, 2 mEq
- Chlore : I00 mEq
- Réservice alcaline : 7, 5 mEq

L'osmolarité calculée est de 38I mOsm

On entreprend une réhydratation intensive avec des solutés glucosés hypotoniques, et on adjoint une insulinothérapie importante. Les examens biologiques sont répétés toutes les trois heures, et on assiste au bout de 24 heures à une normalisation du ionogramme et de la glycémie, tandis qu'apparaissent de légers oedèmes des membres inférieurs, et des signes de stase pulmonaire. Cependant, le coma persiste, bien que moins profond : la malade répond par monosyllabes.

Les jours suivants, alors que les examens biologiques sont sensiblement normaux, l'état général s'aggrave : coma moyen, aréflexie, importante pleurésie hémorragique, une fièvre élevée apparait et la malade décède le 5 juin.

Examen anatomo-pathologique :

Macroscopiquement, le lobe inférieur du poumon gauche est envahi par une énorme tumeur, dure, lardacée. L'histologie de cette masse fibro-scléreuse ne permet pas de trouver d'infiltration d'allure tumorale. L'étiologie en reste donc inconnue.

RESUME :

Chez une femme de 74 ans, sans antécédent connu de diabète, traitée chez elle pour une pleurésie hémorragique par le Furosénide et la Betaméthasone, apparition rapide d'une grande déshydratation pour laquelle elle est hospitalisée. Le diagnostic de coma avec hyperglycémie et hyperosmolarité sans cétose est posé et le traitement entraine une régression des signes biologiques. Cependant, la pleurésie est intarissable, le coma persiste et la malade décède 5 jours plus tard. Découverte nécropsique d'une volumineuse tumeur pleuro-pulmonaire.

I - MANIFESTATIONS CLINIQUES INAUGURALES

observation	Facteurs déclenchants	Diabète connu	Troubles de la conscience	Signes de localisation neurologique	Crise d'épilepsie généralisée	Dyspnée	Fièvre	Déshydratation	Collapsus
I	tuberculose miliaire avec méningite	depuis 5 ans	Coma vigil			+	+	++	
II	arrêt alimentation et insulinothérapie	OUI	Coma vigil			0	0	++	
III	traitement diurétique	NON	Désorientation			0	0	++	
IV	?	NON	Coma vigil			0	0	++	
V	Syndrôme grippal	NON	Obnubilation	Déficit moteur gauche	+	0	+	+	
VI	?	NON	Coma vigil			+	0	++	+
VII	Accident vasculaire cérébral	NON	Coma vigil			0	0	0	
VIII	A.V.C. Septicémie	OUI	Confusion			0	+	++	
IX	Vomissements	OUI	Coma vigil			0	0	++	
X	Refus alimentation	NON	Coma vigil			0	+	++	
XI	Accident vasculaire cérébral	NON	Coma vigil	Déviation conj. tête et yeux		+	+	++	
XII	Traitement diurétique et corticoïde	NON	Coma profond			+	+	++	

COMMENTAIRES DES OBSERVATIONS

(Tableaux n° 1 à 4)

Les 12 observations que nous avons colligées, présentent par définition les points communs suivants : hyperglycémie importante, osmolarité au-dessus de 340 mOsm (sans tenir compte de l'osmolarité due à l'azotémie) et l'absence de cétosurie, tout au moins à la période d'état de la maladie.

Il y a 9 femmes pour 3 hommes. L'âge se situe entre 47 ans et 76 ans, la moyenne étant de 67 ans. Quatre de nos malades présentaient un diabète connu dont l'un depuis 5 ans (obs. n° 1); les trois autres (obs. n° 2, 8 et 9) correspondent à un diabète sénile dont le début n'a pu être précisé. Les facteurs déclenchants ont pu être retrouvés dans I0 observations sur 12 : dans la catégorie des malades diabétiques, on retrouve une tuberculose généralisée avec méningite tuberculeuse (obs. n° 1) un arrêt de l'alimentation et de l'insulinothérapie (malade n° 2), un accident vasculaire cérébral accompagné d'une septicémie (malade n° 8), la survenue de vomissements (obs. n° 9). Dans la catégorie des malades non diabétiques, on trouve : deux traitements diurétiques (obs. n° 3 et 12), dont l'un associé à une corticothérapie, un syndrôme grippal (obs. n° 5), deux accidents vasculaires cérébraux (obs. n° 7 et 11) et un refus d'alimentation chez une malade auparavant hospitalisée à l'Hôpital Psychiâtrique pour une psychose délirante. A l'entrée, les troubles de la conscience sont constants chez tous les malades, mais n'atteignent qu'une fois le coma profond (obs. n° 12). En effet, on retrouve 8 fois un coma vigil, I fois une obnubilation (obs. n° 5), I fois un syndrôme confusionnel (obs. n° 8), I fois une simple désorientation (obs. n° 3). Le signe vers lequel l'attention est tout de suite portée est un état de grande déshydratation, à la fois cellulaire

II - MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES INAUGURALES

Observation	glycémie en g/l	azotémie en g/l	insulinémie en pr U/ml	Lactacidémie en mEq	G.R. enM.	G.B.	Na	K	Cl	Bicarb.	pH	Osmolarité en mOs	Glycosurie	Cétosurie
I	7,22	2,22			3,5	7000	150	4,2	90			360	+	0
II	6	1,85					164	5,8	80	30		380	++	++ → 0
III	8,25	0,46			3	5200	141	5	106			350	++	0
IV	12	2					147	2,8	107	19	7,37	380	++	0
V	9,80	1,21					135	4,65	83	20		344	++	+ → 0
VI	9,60	2,60					159	7	104	9		392	++	0
VII	8,50	2,30					155	5,9				377	++	0
VIII	6,50	1,28					168	5,9				390	+	0
IX	12	2,20					139	5,5	80	41		364	++	0
X	4,10	2					150	3,7	110	25		342	+	0
XI	12	4,80	6	1,3	4,1	13300	159	5,8	120	13	7,18	404	++	0
XII	10	1,84			5,7	19700	153	5,2	100	7,5	7,43	381	++	± → 0

et extra-cellulaire, évidente cliniquement. Toutefois, dans un cas (obs. n° 5), la déhydratation est mineure, dans un autre cas (obs. n°7), il n'existe pas de déshydratation cliniquement décelable. Les signes de localisation neurologique n'existent que dans deux observations (obs. n° 5 et 11). Dans le premier cas, il s'agit d'un simple déficit moteur gauche, dans le second d'un syndrôme plus important avec déviation conjuguée de la tête et des yeux. Dans un cas, nous avons observé une crise d'épilepsie généralisée (obs. n° 5). Les autres signes que nous avons pu observer à l'entrée, ont été une fièvre dans 6 cas sur 12, une dyspnée dans 5 cas et un collapsus cardio-vasculaire dans I cas (obs. n° 6).

Les deux éléments fondamentaux du syndrôme biologique sont par définition une hyperglycémie importante accompagnée d'une hyperosmolarité. Trois de nos observations font état d'une cétosurie initiale qui a rapidement disparu ; la première (obs. n° 2) a été notée chez un malade porteur d'un diabète connu, les deux dernières (obs. n° 5 et 12) chez des malades indemnent de tout diabète. Les glycémies s'étagent de 4, I0 (obs. n° 10) à 12 g (obs. n° 4 et 11). L'osmolarité est calculée par la formule suivante : (sodium en mEq + I0) x 2 + glycémie en grammes x 5, 5. Les chiffres vont de 342 mOsm (obs. n° 10) à 404 mOsm (obs. n° 11) Dans ces chiffres, il n'est pas tenu compte de l'azotémie très fréquemment élevée ; dans ces conditions, l'osmolarité globale va de 373 mOsm (obs. n° 10) à 478 mOsm (obs. n° 11). En effet, l'azotémie est presque constamment située au-dessus de I g, seule l'observation n° 3 fait état d'un taux d'urée à peu près normal à 0, 46 g/litre. Mais les chiffres d'osmolarité observés sont naturellement dus à la quasi-constante élévation de la natrémie. Les chiffres de la natrémie s'étagent entre I35 mEq/litre (obs. n° 5) et I68 mEq/litre (obs. n° 3). La kaliémie est également augmentée dans 9 cas, les malades n° 1 et 10 présentent en effet des kaliémies normales, tandis que celle du malade n° 4 est effondrée à 2, 8 mEq/litre. La chlorémie est, dans l'ensemble, normale ou peu élevée. Le taux des bicarbonates varie entre7, 5 mEq/litre (obs. n° 12) et 4I mEq/litre (obs. n° 9). La mesure du pH sanguin a pu être pratiquée dans 3 cas (obs. n° 4, 11 et 12) et montre deux fois un pH sensiblement normal et une fois un pH d'acidose à 7, I8 (obs. n° 11). Il est à noter que ces pH à 7, 37 et 7, 42 correspondaient à une osmolarité déjà relativement élevée puisqu'elle était respectivement de 380 et de 381 mOsm. Chez un de nos malades (obs. n° 11), nous avons

III - TRAITEMENT

Observations	TRAITEMENTS	RESULTATS
I	Insuline + Sérum glucosé isotonique	Décès rapide
II	Salé isotonique + Bicarbonate + Insuline	Décès rapide
III	Réhydratation orale + Insuline	Favorable
IV	Insuline + Sérum glucosé isotonique	Favorable
V	Insuline + Sérum glucosé isotonique	Favorable
VI	Aucun	Décès immédiat
VII	Sérum glucosé isotonique + sérum glucosé hypotonique. Pas d'Insuline	Aggravation de l'hyperglycémie
VIII	Insuline + Sérum isotonique	Favorable
IX	Insuline + Sérum isotonique	Favorable puis décès le 3ème jour
X	Insuline + Sérum isotonique	Favorable
XI	Sérum hypotonique sans Insuline	Aggravation de l'hyperglycémie
XII	Insuline + Sérum hypotoniques	Favorable biologiquement

pu pratiquer un dosage de l'insulinémie (6 micro-unité/ml) et une lactacidémie (I,3 mEq/litre).

L'évolution sous traitement n'a pas été parallèle à la gravité du syndrôme initial, 4 malades sur nos 12 observations ont survécu. Nous avons eu un décès immédiat avant tout traitement (obs. n° 6) 2 décès rapides malgré le traitement institué en urgence (obs. n° 1 et 2). Chez tous nos autres malades, nous avions observé sous traitement une amélioration biologique et, sauf dans deux cas (obs. n° 8 et 12), clinique. Par la suite, une de nos malades est décédée au troisième jour dans un tableau mal défini (obs. n° 9). Une autre au quatrième jour avec un tableau biologique d'hypoosmolarité, probablement dû à un excès de réhydratation. Une de nos malades (obs. n° 8) qui avait présenté une amélioration biologique satisfaisante, n'a jamais bien récupéré de ses troubles de la conscience (confusion) et est décédée trois semaines plus tard : le facteur déclenchant était un accident vasculaire cérébral et une septicémie était venue se greffer. Une autre malade a présenté (obs. n° 12) la même amélioration biologique, mais ne s'est jamais remise de son coma, qui était profond à l'entrée. Son décès peut aussi bien être imputé à son importante insuffisance respiratoire qu'au syndrôme hyperglycémie-hyperosmolarité. Le malade n° 4 est décédé plusieurs mois après l'hospitalisation : son décès ne peut donc être mis sur le compte du syndrôme. L'observation n° 11 mérite que l'on s'y arrête un peu plus : en effet, après une amélioration à la fois clinique et biologique qui avait été difficilement obtenue en I6 jours, nous avions pu arrêter le traitement par l'Insuline et pratiquement cesser la réhydratation. Pourtant à la troisième semaine, le malade a récidivé et n'a pas été traité à temps, probablement à la suite d'une négligence ou d'une erreur diagnostique : nous avons pu tout de même obtenir une amélioration biologique mais le malade est décédé assez rapidement.

Le traitement reçu par les malades, à l'exception du n° 6 décédé immédiatement, a été fait d'une réhydratation très importante par des sérums glucosé isotonique ou hypotonique et une insulinothérapie concomittante. Toutefois, le malade n° 7 n'a pas reçu d'Insuline et

IV - EVOLUTION

Observations	IMMEDIATE	A DISTANCE
I	Décès rapide	
II	Décès rapide	
III	Favorable cliniquement et biologiquement	Sort contre avis médical.
IV	Favorable cliniquement et biologiquement	2 mois plus tard, disparition du diabète → arrêt insulinothérapie. Décès ultérieur.
V	Favorable cliniquement et biologiquement	Arrêt Insuline 1 mois plus tard Réapparition du diabète 6 mois plus tard.
VI	Décès immédiat	
VII	Amélioration clinique Augmentation progressive de la glycémie	Décès 4ème jour en hypo-osmolarité.
VIII	Amélioration biologique	Décès 3 semaines plus tard.
IX	Amélioration clinique pendant les 3 premiers jours	Décès au 3ème jour. Hypoglycémie ? Hypokaliémie ?
X	Evolution favorable	3 semaines plus tard : hyperglycémie provoquée normale
XI	Amélioration clinique et biologique en 15 jours	Au 15ème jour, arrêt Insuline. Rechute à la 3ème semaine(négligence). De nouveau amélioration, puis décès.
XII	Amélioration biologique	Décès au 5ème jour avec glycélie et osmolarité normales.

nous avons observé une aggravation de l'hyperglycémie. Dans un second temps, ce malade a reçu des doses d'Insuline importantes et il est décédé dans un tableau d'hypoosmolarité - hypoglycémie.

DISCUSSION

1°/- Le syndrôme hyperglycémie - hyperosmolarité sans cétose est-il univoque ?

On décrit un tableau habituel : sujet âgé de plus de 60 ans avec déshydratation globale, troubles de la conscience, des signes d'accompagnement telles qu'hyperpnée et hyperthermie, la possibilité d'un syndrôme neurologique localisé ou généralisé, une hyperosmolarité et une absence de cétose.

Mais, en dehors des termes mêmes de la définition, c'est-à-dire hyperosmolarité sans cétose, tous les autres éléments sont extrêmement variables. Nos observations, ainsi que les nombreuses observations de la littérature en sont les témoins.

a) Cliniquement : si l'âge des sujets est habituellement élevé, plusieurs auteurs publient des cas survenus chez des enfants : soit diabétiques (49), soit non diabétiques (41, 28 et 36).

La déshydratation globale est en général majeure avec la persistance du pli cutané, l'hypotonie des globes oculaires, l'abaissement de la tension artérielle, la sécheresse de la muqueuse buccale. Cependant, dans notre observation n° 7, la déshydratation n'apparaissait pas cliniquement.

Les troubles de la conscience sont loin d'être constants : JARREDT et BACON (cités par AILLET et Col.) (1) ont observé un cas d'hyperosmolarité à 427 mOsm avec conscience normale. Les

troubles de la conscience réalisent toute une gamme allant de la simple stupeur, comme dans notre obs. n° 5 au coma carus (obs. n° 12). L'hyperpnée est fréquente, aggravant la déshydratation mais non constante: nous ne l'avons observée que dans 5 cas sur 12. La fièvre également, apparait dans nos observations moins souvent que dans celles de la littérature (6 cas sur 12).

Du point de vue neurologique, il n'y a le plus souvent aucun signe de localisation. Cependant, les observations font état une fois d'une crise d'épilepsie généralisée (obs. n° 5) et deux fois de signes de localisation neurologique, une fois à type de déficit moteur gauche (obs. n° 5), une autre fois de déviation conjuguée de la tête et des yeux (obs. n° 11). Mais, dans ce dernier cas, il s'agissait plutôt de l'accident inaugural. Rarement surviennent une épilepsie focale (12) ou une quadriplégie (39).

b) Biologiquement : nous avons noté trois fois (obs, n° 2, 5 et 12) une cétosurie mais on peut cependant ne pas en tenir compte car elle n'était que transitoire. L'acidose (obs. n° 6 et 11) doit trouver sa cause ailleurs que dans la cétose et, en particulier, dans l'accumulation d'acides organiques (5 et 49).

Enfin, par définition, le fait essentiel est l'hyperosmolarité du plasma. Celle-ci peut être liée soit à une hyperglycémie importante, soit à une hypernatrémie importante, soit aux deux. Si, dans nos observations, l'hyperglycémie est constante, les chiffres de la natrémie par contre sont trois fois normaux. L'hyperazotémie le plus souvent notée est soit le reflet de la déshydratation extra-cellulaire, soit le signe d'une insuffisance rénale concomittante.

2°/- Discussion physiopathologique :

a) L'hyperglycémie peut-elle, à elle seule, expliquer les troubles de la conscience ?

L'étude de nos observations montre qu'en aucun cas

il n'y a de parallélisme entre la glycémie et les troubles de la conscience observés. De même, de nombreuses observations de la litterature font état de glycémies très élevées n'entrainant pratiquement pas de trouble de la conscience. Il ne semble donc pas qu'une glycémie élevée, isolée, chez un sujet au système circulatoire intact, aussi longtemps qu'il a la possibilité d'absorber de l'eau et des électrolytes, puisse déterminer un coma (32, 35). L'explication en est que le glucose en excédent, qui rentre dans les cellules cérébrales (la pénétration se fait exclusivement en fonction de la pression extra-cellulaire puisque la membrane de la cellule cérébrale est insensible à l'Insuline), crée une pression osmotique équilibrant exactement la pression extra-cellulaire. De cette manière, il ne se produit aucun appel d'eau, aussi longtemps que le métabolisme cellulaire est maintenu. Aussi longtemps qu'il n'y aura pas de trouble, et en particulier pas de trouble électrolytique, cette hyperglycémie peut donc être très bien tolérée. Mais elle contribuera, par diurèse osmotique, à la perte d'eau et à l'hyperosmolarité.

b) Les causes du coma doivent être recherchées ailleurs :

1) L'hypernatrémie peut, par contre, entrainer des désordres électrolytiques au niveau de la cellule cérébrale, et donc entrainer un coma. Le mécanisme de l'hypernatrémie et de l'hypokaliémie relative qui en résulte est le suivant : l'hyperglycémie retentit fortement sur les cellules périphériques. Cette hyperglycémie, par suite de l'hyper osmolarité extra-cellulaire qu'elle entraine, provoque une déshydratation cellulaire et une hypervolémie. Cette hypervolémie qui bloque la sécrétion d'aldostérone, provoque une fuite urinaire de chlorure de sodium. Puis, lorsque la volémie reprend un chiffre normal, alors même que la diurèse osmotique glucidique continue, il se produit progressivement une réduction de l'espace extra-cellulaire. A ce moment, l'activation de la sécrétion d'aldostérone, qui récupère le sodium, fait fuire une quantité proportionnelle de potassium. C'est cette perte de potassium qui peut atteindre des chiffres considérables, qui va secondairement aboutir à des perturbations cellulaires. Celles-ci se traduisent par une pénétration de sodium, une acidification intra-cellulaire et une carence en potassium. Ces perturbations vont retentir sur les différents organes, sur le rein, sur le coeur

et également sur le cerveau, pouvant aboutir au coma (35 bis)

L'hypernatrémie peut donc, à elle seule, provoquer un coma. Les causes de l'hypernatrémie sont nombreuses mais se ramènent à tous les cas où la perte hydrique est relativement plus importante que celle du sodium :

- Soit pertes extra-rénales : coup de chaleur chez le nourrisson (41), température élevée avec perspiration cutanée, une sudation excessive, une polypnée intense, toute perte digestive de faible teneur osmotique.
- Soit un apport massif de chlorure de sodium (réhydratation par des solutés salins), un traitement diurétique (21, obs. n° 3).

- Soit perte rénale d'eau liée à une polyurie osmotique, lorsque le rein a perdu son pouvoir de concentration ou lorsque la charge ostmotique plasmatique est très importante. L'hypernatrémie peut donc être simplement secondaire à l'hyperglycémie.

2) Du fait de la déshydratation et du collapsus circulatoire qui en résulte, une carence d'apport glucidique au centre hypothalamique de la glycorégulation apparaitra, d'ou une libération de "releasing factors" et hyperglycémie d'adaptation de plus en plus importante. Cette hyperglycémie est en rapport avec une décharge d'Adrénaline surrénalienne dont la conséquence est de bloquer le système Insuline (35). De fait, les quelques insulinémies publiées dans la litterature ainsi que celle de notre malade n° 11 sont nettement plus basses que ne le voudrait l'hyperglycémie.

Ainsi, par le double jeu de l'hyperglycémie et de l'hypernatrémie, est créé un cercle vicieux que le traitement visera à rompre.

3) En fait, les troubles de la conscience ne peuvent

être expliqués par la seule hypernatrémie et il faut certainement mettre en cause l'intrication des différents phénomènes, en tenant compte du terrain : sujets aux conditions circulatoires cérébrales déjà déficientes du fait d'une artérite banale chez ces malades souvent âgés. Le coma peut donc être directement la conséquence d'altérations cérébrales : hémorragie cérébrale, thrombose cérébrale.

c) L'acidose est fréquente dans le tableau biologique de la maladie avec absence de cétose. L'acidose est essentiellement lactique comme le montrent plusieurs observations de la littérature (5, obs. n° 11), encore aggravée par une insuffisance rénale fonctionnelle en raison du déficit circulatoire. Cette acidose lactique est le témoin d'une anoxie cellulaire. L'absence de cétose est plus difficile à expliquer : JOHNSON et Col. (27) invoquent la persistance d'une insulinémie suffisamment élevée pour prévenir la cétose, mais insuffisante pour prévenir l'hyperglycémie. Mais alors, on ne pourrait expliquer le syndrôme hyperglycémie - hyperosmolarité survenu secondairement à un déficit pancréatique. D'ailleurs, l'insulinémie pratiquée par les différents auteurs, montrent des chiffres tout à fait variables, souvent bas (22, 42, obs. n° 11). VINIK et Col. (56) suggèrent que le métabolisme hépatique fonctionne parfaitement : estérification des F.F.A. en triglycérides et oxydation non cétogène. Par ailleurs, il pourrait exister un "block" intrahépatique dans la cétogénèse. Par contre, BEWSHER et Col. (8) mesurant la lipidémie chez deux sujets trouvent les deux fractions lipidiques élevées dans un cas de coma hyperosmolaire sévère et un peu moins dans un cas moins sévère. Il y aurait donc ici défaut de fixation hépatique des NEFA qui n'explique cependant pas l'absence de cétose.

3°/- Etiopathogénie :

Il s'ensuit de tout ce qui précède que trois ordres de cause peuvent entrainer un syndrôme d'hyperosmolarité - hyperglycémie sans cétose.

a) L'hyperglycémie peut être le phénomène initial, contribuant, par diurèse osmotique, à la perte d'eau et à l'hyperosmolarité. Cette hyperglycémie sera incriminée s'il existe une lésion pancréatique massive comme peuvent en témoigner une élévation importante de l'amylasémie (obs. n° 5) et surtout les constatations anatomopathologiques (obs. n° 4) faites par plusieurs auteurs (7, 13, 57). AZERAD et Col. (4) ont étudié l'amylasémie au cours de l'acidocétose sévère et des comas hyperosmolaires et ont constaté l'élévation de celle-ci dans un grand nombre de cas chez des sujets sans aucun autre symptôme patent de pancréatite. I n'y a aucune corrélation entre l'amylasémie et la glycémie, l'acidose, la déshydratation ou l'insuffisance rénale. Par contre, il existe une relation nette entre l'amylasémie et l'osmolarité. Dans les cas de syndrôme hyperglycémie - hyperosmolarité, le dosage de l'amylasémie n'apporte donc pas la preuve formelle de l'existence ou non d'une pancréatite. L'hyperglycémie sera vraisemblablement le phénomène initial s'il existe un facteur déclenchant, augmentant les besoins insuliniques d'un diabète connu, telle une infection et, en particulier, la tuberculose (obs. n° 1) ; la prise d'un médicament diabétogène comme les corticoïdes (9, 31, 45, 60) (obs. n° 12), les diurétiques sulfamidés ; une hypophysectomie (29. Un régime très riche en glucides administré de façon prolongée chez les brûlés à également été mis en cause (42), ainsi qu'un coma dû au gavage par condensé trop riche en protéines (6). Le risque d'induction d'un syndrôme hyperglycémie - hyperosmolarité au cours d'une dialyse péritonéale n'est pas négligeable (58).

L'hyperglycémie en tant que phénomène initial de l'hyperosmolarité peut être en réalité secondaire à toute affection créant un diabète aigü : en effet, les affections cérébrales diverses, les collapsus circulatoires peuvent déterminer une carence d'apport glucidique au centre hypothalamique de la régulation. Il s'ensuit une néoglycogénèse accrue, incitée par ce dernier et une hyperglycémie puis une hyperinsulinémie réflexe car le pancréas est encore capable de réagir (35). Une méningite existait dans notre observation n° 1 et des accidents

vasculaires cérébraux dans nos observations 7, 8 et 11. Plusieurs autopsies ont montré des lésions d'un infarctus cérébral (12, 34). Certains collapsus circulatoires, à l'occasion d'un infarctus du myocarde, d'une déshydratation majeure, par exemple, peuvent également être incriminés par le même mécanisme.

b) Le phénomène initial peut être constitué par une hypernatrémie : la déshydratation et le collapsus circulatoire qui en résultent, entrainent une carence glucidique au niveau du centre hypothalamique de la régulation, avec hyperglycémie d'adaptation de plus en plus importante (35). Dans ce cadre entrent les coups de chaleur (41), les traitements par les diurétiques non sulfamidés (obs. n° 12, réf. n° 6 et 21), les néphropathies (36).

c)° Il est curieux de constater comment, quel que soit le primum movens, chez aucun malade n'intervient le mécanisme salvateur de la soif. En effet, le syndrôme hyperglycémie - hyperosmolarité survient électivement chez des sujets âgés n'ayant pas ou peu de raisons (diabète gras) de faire une déshydratation, si ce n'est par ce mécanisme. RUBIN et Col. (49) notent que dans les rares cas observés chez l'enfant, il existait souvent une affection neurologique pré-existante qui suggère un défaut de régulation du mécanisme régulateur central de l'osmolarité. Nos deux malades les plus jeunes étaient hospitalisés à l'Hôpital Psychiâtrique pour une psychose délirante et une hypomanie (obs. n° 10 et 11). Cette carence de réponse du centre de la soif, augmente au fur et à mesure que la conscience décline (27).

On est donc amené à envisager un troisième mécanisme de déclenchement du syndrôme hyperglycémie - hyperosmolarité sans cétose. Ce sont tous les accidents aigus qui pourraient entrainer une lésion primitive de ce centre régulateur de l'osmolarité : en particulier, accidents vasculaires cérébraux, et collapsus cardio-vasculaire de quelque origine il soit. Dans ces cas, l'absorbtion de boissons en réponse à une diurèse obligatoire, serait, par l'intermédiaire de l'A. V. H. et de

l'Aldostérone à l'origine d'une rétention sodée et, par suite, de la constitution du cercle vicieux hypernatrémie - hyperglycémie - hyperosmolarité. Il est à noter que nos 6 natrémies les plus élevées correspondent 4 fois à un accident neurologique, et 2 fois un refus d'alimentation.

THERAPEUTIQUE

La discussion thérapeutique porte sur trois points :

- La correction du collapsus vasculaire et de l'hyperosmolarité.
- L'Insuline.
- Le potassium .

1°/- La correction du collapsus vasculaire et de l'hyperosmolarité.

Etant donné l'importance du collapsus vasculaire et de l'hyperosmolarité, de nombreux auteurs et nous-mêmes (9 bis) ont insisté sur l'urgence d'une réhydratation massive à l'aide de soluté isotonique, ou mieux hypotonique (sérum glucosé à 25 ou 30 0/00), salé hypotonique en cas de natrémie peu élevée. La discussion portera sur :

- La qualité des liquides à perfuser ou à faire absorber.
- La quantité des liquides à perfuser.

D'un point de vue qualitatif on est naturellement tenté, en raison de l'hyperosmolarité, d'injecter ou de faire absorber de l'eau en quantité très importante. A priori il convient donc de recourir sinon à l'eau pure, du moins à des solutés de sérum chloruré sodique à 4, 5 %. En réalité, il faut se souvenir que l'on a affaire à une déshydratation à la fois intra et extra-cellulaire. L'apport de liquide dans le milieu extra-cellulaire normalisera l'osmolarité de celui-ci d'autant plus que ce liquide sera abondant et hypotonique. La cellule, et en particulier la cellule cérébrale, très déshydratée au départ, se réhydratera donc d'autant plus rapidement que le gradient osmotique entre l'espace intra-

cellulaire et l'espace extra-cellulaire sera élevé. On conçoit donc qu'il existe un risque important de réhydratation cellulaire cérébrale trop rapide, capable de provoquer des convulsions et secondairement une aggravation du coma. En pratique, il ne semble donc pas y avoir intérêt à recourir à des solutions trop pauvres en électrolytes. Les solutions à 300 mOsm /litre, dites physiologiques, a vrai dire relativement hypotoniques par rapport au plasma de ces sujets, peuvent en fait convenir ici parfaitement. Quelle solution injecter ?

Les solutions chlorurées sodiques : d'un côté il y a souvent une hypernatrémie, mais de l'autre une importante réduction de liquide extra-cellulaire. Une perte de sodium existe donc, mais elle est moins considérable que les calculs établis d'après les chiffres extra-cellulaires pourraient le faire croire. En effet, une importante quantité de sodium s'est accumulée dans le protoplasme cellulaire, sodium capable d'attirer à lui de très grandes masses d'eau, si l'on rend trop vite le milieu extra-cellulaire iso ou plus encore hypotonique.

Les solutions glucosés : si l'on veut bien considérer que la glycémie est maintenue élevée, en dépit d'une importante glycosurie, par une néoglycogénèse hépatique considérable, il n'apparait pas déraisonnable, en dépit d'un risque éventuel d'une légère élévation supplémentaire de la glycémie, de prendre en charge cette néoglycogénèse épuisante et de sauver ainsi un capital protidique déjà fort entamé (35 bis).

Les quantités à injecter ? Il ne s'agit pas d'obtenir un ionogramme normalisé en quelques heures, pour les mêmes raisons qui ont été indiquées précédemment. Le but du traitement est naturellement de réhydrater le malade, et surtout de rompre le cercle vicieux dont il estl'objet. Théoriquement, l'apport massif de liquide serait bénéfique, mais il ne faut pas oublier que c'est de plus une agression supplémentaire qui s'ajoute à celle dont il est déjà l'objet. Les quantités de liquide administrées doivent tout d'abord corriger le collapsus vasculaire, et stopper et inverser l'élévation de la glycémie et de la natrémie.

Compte-tenu de la diurèse osmotique importante entrainée par l'hyperglycémie, les quantités de liquide seront importantes dans un premier temps mais seront diminuées rapidement dès que les contrôles répétés de l'ionogramme sanguin et de la glycémie montreront une amorce d'amélioration. On se contentera alors desquantités de liquide nécessaires et suffisantes pour maintenir l'évolution du ionogramme et de la glycémie dans cette bonne voie de façon à normaliser le ionogramme non pas en quelques heures, mais en plusieurs dizaine d'heures. Remarque : la recherche de ce moyen terme n'est certainement pas simple et, dans notre expérience personnelle, nous avons noté deux décès par réhydratation insuffisante, ainsi que deux décès par réhydratation excessive, ces derniers étant morts dans un état d'hypoosmolarité - hypoglycémie.

L'Insuline : il semble bien difficile devant cette extraordinaire hyperglycémie de ne pas penser à utiliser l'Insuline. Les dosages biologiques, radioimmunologiques montrant des taux d'insulinémie bas dans quelques observations, du moins quand il y a un choc important, peuvent éventuellement renforcer cette attitude. Il faut toutefois faire remarquer qu'il est habituel en Pédiatrie, ou cette notion d'hyperglycémie associée aux déshydratations, est parfaitement connue depuis longtemps, de ne pas injecter d'Insuline et de voir la glycémie revenir progressivement à la normale à mesure que la déshydratation et que le collapsus disparaissent. Or, cette chute régulière de la glycémie est obtenue, alors même que l'on perfuse en grande quantité le sérum glucosé isotonique, ou même le plus souvent hypertonique à I00 g/litre de glucose. Ces considérations doivent en tout cas rendre prudent dans le maniement de l'Insuline ; d'ailleurs, l'expérience montre que celle-ci reste parfaitement inefficace aussi longtemps que persiste la déshydratation. Des doses importantes d'Insuline peuvent même devenir tout d'un coup dangereuses,lorsque la déshydratation aura été corrigée. Il faudra donc renoncer aux doses massives, et se contenter de petites doses répétées, à n'administrer théoriquement qu'à partir du moment ou la déshydratation aura été jugulée.

Le potassium : est un des éléments essentiel de ce traitement. En effet, une grande quantité a été perdue par le rein, qu'il échange contre du sodium, dès que la volémie se trouve diminuée. Ce potassium provient des cellules détruites, mais également du protoplasme des cellules encore apparemment intactes. Or, le potassium de la cellule est remplacé par de l'Hydrogène et du sodium, d'où l'acidose intra-cellulaire qui tend à augmenter la perméabilité des membranes et la tendance à un appel d'eau des ions sodium particulièrement hydrophiles. (35 Bis)

L'apport de potassium, sous forme de chlorure de potassium (les autres sels se montrent ici beaucoup moins efficaces), est indispensable pour empêcher l'oedème cellulaire, au moment où on commence la réhydratation, en permettant au sodium de quitter la cellule et de réintégrer le compartiment extra-cellulaire qu'il contribue ainsi à reconstituer.

Cette administration de chlorure de potassium sera d'ailleurs habituellement renforcée (on pourra aller jusqu'à des chiffres de l'ordre de 40 mEq/litre), lorsqu'au cours de la réhydratation du sujet recevant du sérum glucosé, on observe une augmentation de la glycémie et une légère glycosurie. Ceci est le témoin, non pas tant d'un manque d'Insuline, qu'une d'une perturbation cellulaire. Il suffit de donner du potassium pour que la glycémie baisse progressivement.

Une dernière thérapeutique d'appoint sera l'oxygène, à n'administrer qu'à des sujets présentant une acidose lactique témoin d'une anoxie cellulaire.

Conduite du traitement :

1°/- La première phase consiste à lutter contre le collapsus cardio-vasculaire par des solutés à 300 mOsm/litre comportant par exemple : moitié de sérum chloruré sodique à 9 ‰ (si la natrémie n'est pas élevée), moitié de sérum glucosé à 5 %. Des quantités de l'ordre de 3 litres

à passer en 2 à 4 heures sont en général suffisantes pour corriger le collapsus circulatoire. On pourra s'aider utilement d'injections d'hémisuccinate d'hydrocortisone. Enfin, on injectera, du moins au début, et compte-tenu de toutes les réserves faites plus haut, une demi-unité d'Insuline ordinaire par kilo de poids. Cette injection sera répétée toutes les 3 à 4 heures aussi longtemps que la glycémie demeurera très élevée. Si le collapsus ne cédait pas, on pourrait utilement injecter I/2 itre de plasma sanguin en complément des solutés précédents.

2°/- La deuxième phase tend à faire revenir les dosages de la natrémie et de la glycémie à la normale : il faut continuer à administrer, soit par voie buccale si le sujet est conscient, soit par voie veineuse en plus de ce qui a été administré au cours des premières heures, des quantités de l'ordre de 3 litre/m2 et par 24 heures, soit 5 à 6 litres pour un sujet adulte de poids moyen. La solution injectée sera constituée de la façon suivante, en ajoutant à I litre de sérum glucosé à 5 % : 2 g de chlorure de sodium soit 35 mEq, I, 5 g de chlorure de potassium soit 20 mEq. L'Insuline sera injectée par voie intra-musculaire toutes les 3 à 4 heures, à la demande, en suivant rigoureusement la glycémie, l'urée, le sodium et le potassium, ainsi que la diurèse et la glycosurie. On pourra éventuellement être amené à augmenter encore la quantité de liquide, à augmenter également la part du potassium à 30 voire 40 mEq/litre (c'est-à-dire 2,25 ou 3 g de chlorure de potassium par litre), sans toutefois dépasser cette concentration.

En suivant ce schéma thérapeutique, qui est en fait extrêmement voisin de celui du coma acidocétosique, on pourra aisément corriger le collapsus et la déshydratation, en évitant à la fois les signes de convulsion, les hypokaliémies et également les hypoglycémies éventuelles (35 Bis).

CONCLUSION

1°/- Le syndrôme hyperosmolarité - hyperglycémie sans cétose n'est certainement pas une affection exceptionnelle ; elle représente une entité clinique et biologique certaine Ce syndrôme est limité à des éléments biologiques dont la survenue suffit à conditionner l'urgence du traitement : hyperglycémie importante avec hyperosmolarité, sans cétose, hypernatrémie pouvant manquer. Les étiologies, souvent difficiles à préciser, sont extrêmement variées. Il peut en exister plusieurs chez le même malade. Ces étiologies peuvent se classer en trois grands types :

- Toutes les causes d'hyperglycémie, entrainant secondairement une hypernatrémie, puis un coma, le tout s'accompagnant d'une carence de réponse du centre de la soif.

- Toutes les causes d'hypernatrémie, avec hyperglycémie secondaire, avec la même carence de réponse.

- Toutes les affections, en particulier neurologiques, susceptibles d'altérer le centre régulateur de l'osmolarité, ces affections entrainant la constitution du syndrôme hyperglycémie avec hyperosmolarité non pas par troubles primitifs de la régulation de la glycémie ou de la natrémie, mais par une carence primitive d'apport liquidien, alors même que l'élimination obligatoire continue de façon normale.

2°/- Pour mieux comprendre le syndrôme hyperglycémie avec hyperosmolarité sans acidocétose, il faudrait s'efforcer de réunir le plus grand nombre de renseignements possible à propos de chaque cas observé :

a) Un bilan biologique détaillé devrait être demandé avec : glycémie, azotémie, ionogrammes sanguin et urinaire, pH sanguin, amylasémie, si possible insulinémie et lactacidémie, un dosage de la réserve alcaline, recherche de corps cétoniques dans les urines et dans le sang.

b) Recherche systématique des différentes étiologies : étude soigneuse des événements ayant précédé l'installation du tableau actuel avec recherche systématique d'un épisode infectieux, une polyurie, des troubles neurologiques ou cardio-vasculaires, un apport électrolytique inadapté, un traitement récent par certains médicaments, tels les diurétiques et les corticoïdes. Les examens suivants seront demandés : électrocardiogramme, radiographie pulmonaire, ponction lombaire, examen oculaire, électroencéphalogramme.

3°/- Du point de vue thérapeutique : il importe d'insister sur l'urgence du traitement. Celui-ci sera fait d'une réhydratation massive au début à l'aide de solutés isotoniques, en proscrivant les solutés hypotoniques. Il faut insister sur la nécessité de réduire rapidement les doses massives d'apport liquidien du début du traitement. Il convient d'associer au traitement une insulinothérapie, en se contentant de doses modérées à répétition . Il faut insister également sur l'emploi systématique du potassium, même en cas de kaliémie élevée. Ces thérapeutiques seront instituées à la fois avec vigueur et modération, en pratiquant des contrôles sanguins répétés.

Les constantes biologiques du corps humain ont une tendance naturelle à revenir d'elles-mêmes à la normale : il convient donc d'aider ce phénomène mais non pas de le boulverser (61).

RESUME

Nous proposons la dénomination de syndrôme d'hyperglycémie avec hyperosmolarité sans cétose, à la place des autres qualifications habituellement utilisées, en particulier coma hyperosmolaire, car les troubles de la conscience sont inconstants, l'hyperosmolarité est le phénomène dominant ainsi que l'absence de cétose.

Après avoir rappelé brièvement l'historique de la question, nous avons défini les critères de choix de nos observations : hyperosmolarité supérieure à 340 mOsm, calculée suivant la formule : (Na +10)x2 + (glycémie) x 5,5. Nous n'avons pas tenu compte de l'osmolarité liée à l'augmentation de l'azotémie. Nous avons naturellement exigé l'absence d'acidocétose. Le terrain, diabétique ou non, n'est absolument pas entré en ligne de compte.

Nos 12 observations ont été recueillies de 1966 à 1972. Il s'agit de 9 femmes et de 3 hommes, dont l'âge se situe entre 47 et 76 ans. 4 de nos malades étaient diabétiques. Les facteurs déclenchants (affection neurologique, arrêt d'alimentation, traitement diurétique et corticoïde, psychose), les troubles de la conscience, en général minimes, l'histoire clinique , l'évolution et le traitement ne présentent aucune originalité par rapport aux observations relevées dans la littérature Les glycémies étaient très élevées (de 4,10 g à 12 g), l'osmolarité s'étageait de 342 mOsm à 404 mOsm (en ne tenant pas compte de l'osmolarité dûe à l'hyperazotémie). Les chiffres de la natrémie s'étageaient entre 135 mEq par litre et 168 mEq par litre. La kaliémie était dans l'ensemble élevée. Nous avons pu chez un de nos malades pratiquer un dosage de l'insulinémie (6 micro-unités par ml) et une lactacidémie (1,3 mEq par litre).

L'évolution sous traitement a été plus défavorable que ne l'aurait laissé espérer la gravité du syndrôme initial, 4 malades sur nos 12 observations ayant survécu. Le traitement reçu par les malades, a été fait d'une réhydratation très importante par des sérums glucosés isotoniques ou hypotoniques, et une insulinothérapie concomittente.

La discussion porte sur plusieurs points :

1) Le syndrôme hyperglycémie -hyperosmolarité sans cétose est-il univoque ? En fait, en dehors des termes mêmes de la définition, c'est-à-dire hyperosmolarité sans cétose, tous les autres éléments sont extrêmement variables. Nos observations, ainsi que les nombreuses observations de la littérature en sont les témoins.

2) Discussion physio-pathologique :

- l'hyperglycémie ne peut , à elle seule, expliquer les troubles de la conscience, ceux-ci n'étant en aucun cas parallèles au taux parfois très élevé de la glycémie. L'hypernatrémie peut, par contre, entraîner des désordres électrolytiques au niveau de la cellule cérébrale, et donc entraîner un coma. Mais, en reprenant les mécanismes physio-pathologiques de l'hypernatrémie, et en établissant des corrélations entre la natrémie et les troubles de la conscience, il devient certain que ceux-ci ne peuvent être expliqués par la seule hypernatrémie et il faut certainement mettre en cause l'intrication des différents phénomènes , en tenant compte du terrain(altérations cérébrales, artériosclérose).

3) Du point de vue étio-pathogénique, 3 ordres de causes peuvent entraîner un syndrôme d'hyperosmolarité hyperglycémie sans cétose:

- l'hyperglycémie peut être le phénomène initial (diabète connu, prise d'un médicament diabétogène). Le phénomène initial peut être constitué par une hypernatrémie (déshydratation, traitement par diurétiques non sulfamidés, néphropathie). Il est curieux de constater comment, quel que soit le primum movens, chez aucun malade n'intervient le mécanisme salvateur de la soif. Cette carence constante de réponse du centre de la soif, amène à envisager un 3ème mécanisme de déclenchement du syndrôme hyperglycémie-hyperosmolarité sans cétose. Ce sont tous les accidents aigus qui pourraient entraîner une lésion primitive de ce centre régulateur de l'osmolarité (accidents vasculaires cérébraux, collapsus cardio-vasculaires).

Notre discussion thérapeutique porte sur 3 points :

La correction du collapsus vasculaire et de l'hyperosmolarité, l'usage de l'Insuline et l'administration de potassium.

Nous insistons sur le fait qu'il ne semble pas y avoir intérêt à recourir à des solutions trop pauvres en osmoles (risque de réhydratation cérébrale trop rapide et de convulsions). Il nous semble que des solutions glucosées, isotoniques, peuvent parfaitement convenir : 3 litres à passer en 2 à 4 heures, puis des quantités de l'ordre de 3 litres par mètre carré de surface corporelle et par 24 heures. Il convient d'insister sur l'inutilité d'une insulinothérapie massive tant que le collapsus et la déshydratation ne sont pas corrigées. A ce moment des quantités d'Insuline de l'ordre d'une demi-unité par kilo de poids, à renouveler aussi souvent qu'il sera nécessaire, seront parfaitement suffisantes. L'apport de potassium est une étape essentielle, en ne dépassant toutefois pas 3 g de chlorure de potassium par litre, pour chasser le sodium de la cellule, et éviter l'oedème cellulaire.

BIBLIOGRAPHIE

1 - AILLET J., NEDEY R. et LEGRAIN M.

Les comas par hyperosmolarité. In. Les comas, monographie annuelle de la Société Française de Biologie Clinique, 1966, 91-123. L'Expansion, éd. Paris, 1965.

2 - ASSAN R., SOUCHAL B., AUBERT P. et Cl.

Comas métaboliques non acido-cétosiques chez les diabétiques Presse Méd. : 1969, 77, 787-789.

3 - AZERAD E. et LUBETZKI J.

Les comas par hyperglycémie et hyperosmolarité, sans acido-cétose chez le diabétique.
Presse Méd. : 1963, 71, 261-264.

4 - AZERADE E., LUBETZKI J., DUPREY J. et Cl.

L'amylasémie au cours des comas diabétiques.
Diabète : 1970, 12, 89-92.

5 - BARTA L.

Lactic aicidosis in diabetic coma
Lanc. : 1970, 2, 779-780.

6 - BERENYI M.-R. and STRAUS B.

Hyperosmolar states in the chronically ill. J. Amer. Geriat Soc. : 1969, 17, 648-658.

7 - BERGOZ R. and HAUSSER Ed.

Diabetic coma without acidoketosis.
Lanc. : 1964, 1, 116.

8 - BEWSHER P.-D., PEIRIE J.-C. and WORTH H.-G.-J.

Serum lipid levels in hyperosmolar non ketotic diabetic coma
Brit. Med. J. : I970, 3, 82-84.

9 - BOYER M.-H.

Hyperosmolar anacidotic coma in association with glucocorticoid therapy.
J.A.M.A. : I967, 202, I007-1009.

9 Bis - CHAILLEY O., JACQUES G. et LABRAM C.

Le syndrôme d'hyperglycémie avec hyperosmolarité sans cétose
A propos de onze observations personnelles.
Ann. Méd. de Reims : I971, 8, 253-262.

10 - CHANCE G.-W., ALBUTT E.-C. and EDKINS S.-M.

Serum lipids and lipoproteins in untreated diabetic children.
Lanc. : I969, 1, 1126-1128.

11 - COHEN P.-G.

Hyperosmolar coma : A geriatric medical emergency.
Geriatrics : I970, 24, 195-106.

12 - DANIELS J.-C., CHOKROVERTY S. ans BARRON K.-D.

Anacidotic hyperglycemia and focal seizures.
Arch. Intern. Med. : I969, 124, 701-706.

13 - DAVIDSON M.-B.

Diabetic coma without ketoacidosis in a patient with acute pancreatitis.
Brit. Med. J. : I64, 1, 356.

14 - DI BENEDETTO R.-J., CROCCO J.-A. and SOSCIA J.-L.

Hyperglycemic nonketotic coma.
Arch. Int. Med. : I965, 116, 74-82.

15 - ERIKSSEN J.

Hyperosmolart koma hos diabetikere T. Norske Laegeforen
1969, 2, 83-86.

16 - GATTI E. y UCELLI B.

Contributo casistico a proposito del coma iperosmolare achetosico
Acta Diabet. lat. : 1970, 7, 279-296.

17 - GODEAU P., DORRA M., LETAC B., DRUET Ph. et SIGUIER F.

Les comas par hyperosmolarite. A propos de 4 observations.
Presse Méd. : 1966, 74, 1297-1300.

18 - GOLDBERG E.-M. and SANBAR S.-S.

Hyperglycemic, nonketotic coma following administration of
dilantin (diphenylhydantoin).
Diabetes : 1969, 18, 101-106.

19 - HALMOS P.-B., NELSON J.-K. and LOWRY R.-C.

Hyperosmolar non ketoacidotic coma in diabetes.
Lanc. : 1966, 1, 675-670.

20 - HAYES T.-M. and WOODS C.-J.

Hyperrosmolar non ketotic coma.
Lanc., 1968, 1, 209-210.

21 - HEIMSOTH V. and BOCK K.-D.

Nil nocere ! Prae Coma diabeticum unter Furosemid Behandlung
Münch. Med. Wschr. : 1970, 112, 785-787.

22 - HENRY D.-P. and BRESSLER R.

Serum insulin levels in non ketotic hyperosmotic diabetes mellitus. Am. J. Med. Sci. : 1968, 256, 150-154.

23 - JACKSON W. -P. -V.

Hyperosmolar non ketotic diabetic coma.
Acta Diabet. Lat. : I969, 6, 759-795.

24 - JACKSON W. -P. -V. and FORMAN R.

Hyperosmolar non ketotic diabetic coma.
Diabetes : I966, 15, 714-722.

25 - JACOBS H. -S. and NABARRO J. -D. -N.

Plasma II - hydroxycorticosteroid and growht hormone levels in acute medical illnesses.
Brit. Med. J. : I969, 2, 595-598.

26 - JOCOBSON R., HORENSTEIN M. and KASSEL L.

Hyperglycemia and hyperosmolarity in a brittle diabetic with thyrotoxicosis.
Diabetes : I970, 19, 70-71.

27 - JOHNSON R. -D., CONN J. -W. C. -J. and Al.

Mechanisms and managements of hyperosmolar coma without ketoacidosis in the diabetic.
Diabetes : I969, 18, 111-116.

28 - KIFFER B., MARCHAL C. et VIDAILHET M.

Coma hyperosmolaire avec hyperglycémie sans cétose chez un nourrisson.
Rev. de Pédiatrie : I969, 2, 117-123.

29 - KOLODNY H. -D. and SHERMAN L.

Hyperglycemie nonketotic coma in Insulin dependant diabetes mellitus. Report of a patient with previous history of diabetic ketoacidosis et pituitary stalk section.
J.A.M.A. : I968, 203, 461-463.

30 - KRAFT G. -H.

Quadriplegia in diabetic hyperosmotic coma
J.A.M.A. : I969, 209, 1087.

31 - KUMAR R. -S.

Hyperosmolar non ketotic coma
Lanc. : 1968, 1, 48-49.

32 - LABRAM C. et JACQUES G.

Réflexions critiques sur le syndrôme hyperglycémie avec hyperosmolarité et sans acidocétose. A propos de cinq observations personnelles.
Presse Méd. : 1968, 45, 2145-2148.

33 - LARCAN A., HURIET C., VERT P. et THIBAUT G.

Comas métaboliques non acidocétosiques chez les diabétiques A propos de deux observations.
Le Diabète : 1963, 11, 99-101.

34 - LAROCHE Cl., CAQUET R., GREGOIRE J. et LUSCHEVICI V.

A propos des coma hyperosmolaires du diabète sucré.
Sem. Hôp. Paris : 1967, 43, 1471-1489.

35 - LESTRADET H.

Problèmes physiopathologiques posés par les comas chez les diabétiques.
Presse Méd. : 1966, 74, 1293-1294.

35 Bis LESTRADET H.

Les comas avec hyperglycémie
Enc. Méd. Chir. : 1971, 10508 A 70.

36 - LESTRADET H., MARTINETTI J., DESCHAMPS I., GENTIL M. et CORIAT A.

Coma avec hypernatrémie et hyperglycémie sans acidocétose chez l'enfant.
Sem. Hôp. Paris : 1967, 43, 1418-1426.

37 - LOTZ M. and GERAGHTY M.

Hyperglycemic - hyperosmolar, non ketotic coma in a ketosis-prone juvenile diabetic.
Ann. Int. Med. : 1968, 69, 1245-1246.

38 - MACCARIO M. and MESSIS C.-P.

Cerebral oedema complicating treated non ketotic hyperglycaemia.
Lanc. : 1969, 2, 352-353.

39 - MANZANO F. and KOZAK G.-P.

Acute quadriplegia in diabetic hyperosmotic coma with hypoka lemia.
J.A.M.A. : 1969, 207, 2278-2281.

40 - MEHNERT H.

Therapie der hyperosmolaren Koma
Dtsch. Med. Wschr. : 1970, 34, 1733-1774.

41 - MONTELEONE J.-A. and KEEFE D.-M.

Transient hyperglycemia and aketotic hyperosmolar acidosis with heat stroke.
Pediatrics : 1969, 44, 737-741.

42 - OAKES D.-D., SCHREIBMAN P.-H. and HOFFMAN R.-S. and Al.

Hyperglycemia non ketotic coma in the patient with burns : factors in pathogenesis.
Metabolism. : 1969, 18, 103-109.

43 - PARIENTE R., BIGNON J., LIOT F., LABRAM C., CHRETIEN J. et BROUET G.

Coma diabétique avec hyperosmolarité sans acidocétose associée à une pancréatite aiguë nécrosante. A propos de deux observations.
Bul. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris : 1965, 116, 897-906.

44 - PESTEL M.

Les bases pharmacologiques du traitement du coma chez le diabétique.
Presse Méd. : 1969, 77, 479-481.

45 - PIERCE L.-E. and O'BRIEN J.-J.

Hyperglycemic coma associated With corticosteroid therapy
N. Y. St. Med. : 1969, 69, 1785-1787.

46 - PORTIER A., CHATELAIN P., CAILLARD B., IRR P. et PORTIER Ch.

Coma hyperglycémique sans cétose, avec déshydratation, déplétion chloro sodique et potassique, après traitement par les salidiurétiques, chez des malades non diabétiques.
Sem. HOp. Paris : 1968, 49, 3017-3025.

47 - POTTER D.

Death as a result of hyperglycemia without ketosis a complication of hemodialysis.
Ann. Int. Med. : 1966, 64, 399-401.

48 - REVILLE Ph., KUNTZMANN F., BROGARD J.-M., DORMERM et STAHL J.

L'élimination urinaire du chlore et du sodium au cours des comas hyperosmolaires sans acidocétose chez les diabétiques déduction thérapeutique.
Pathol. Biol. : 1969, 17, 551-558.

49 - RUBIN H.-M., KRAMER R. and DRASH A.

Hyperosmolarity complicating diabetes mellitus in childhood
J. Pediat. : 1969, 74, 177-186.

50 - SEFTEL M.-C., GOLDIN A.-R. and RUBENSTEIN A.-M.

Hyperosmolar non ketotic coma
Lanc. : 1967, 2, 1042-1043.

51 - SPENNEY J.-G., EVRE C.-A. and KREISBERG R.-A.

Hyperglycemic hyperosmolar non ketoacidotic diabetes. A complication of steroid and immunosuppressive therapy.
Diabetes : 1969, 18, 197-210.

52 - TOMASI A., PASQUALICCHIO A. y BATTOCHIA A.

Su di un singolare caso di coma diabetico iperosmolare.
Minerva Med. : 1970, 61, 902-907.

53 - TUTIN M., GUY-GRAND B. et BOUR H.

Le coma hyperosmolaire chez le diabétique.
Rev. Prat. : 1970, 31, 5039-5044.

54° - VAUTRIN D.-A., PAUTOT J. et GRILLIAT J.-P.

A propos d'un cas de coma hyperosmolaire vrai.
Ann. Méd. Nancy : 1969, 8, 521-525.

54 Bis - VESIN P., KREPLAK M., BRONSTEIN J.-P., de SAINT - STEGAN J. et VIGUIE R.

Hyperosmolarité extra-cellulaire chez une malade non diabétique
Rôle de l'insuffisance rénale fonctionnelle circulatoire.
La Nouv. Presse Méd. : 1972, 1, 2547-2549.

55 - VINIK A.-I., JOFFE B.-I. and JOUBERT S.-M.

Metabolic findings in a patient with hyperosmolar non ketoacidotic diabetic stupor.
Brit. Med. J. : 1970, 4, 155-156.

56 - VINIK A., SEFTEL H. and JOFFE B.-I.

Metabolic findings in hyperosmolar non ketotic diabetic stupor
Lanc. : 1970, 2, 797-798.

57 - WARD F.-G.

Diabetic coma without ketoacidosis.
Lanc. : 1963, 1, 450.

58 - WHANG R.

Dialysis induced hyperglycemic non ketotic coma
Acta Diabet. Lat. : 1969, 6, 389-394.

59 - WHITECAR J.-P., BODEY G.-P., HILL C.-S. and Al.

Effect of L asparaginase on carbohydrate metabolism.
Metabolism. : I970, 19, 581-586.

60 - Editorial : The expanding background of hyperglycemic non ketotic coma.

J.A.M.A. : I969, 209, 411.

61 - Editorial : Hyperosmolal coma

Lanc. : I972, 2, 1071-1072.

Vu, le Président de Thèse

M. Le Professeur H. LESTRADET

Vu, le Doyen de la Faculté

LARIBOISIERE - ST LOUIS

M. le Professeur FOURNIER

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET